Academia de Științe Medicale „Gheorghe Țîbîrnă” din Republica Moldova

Filiala din Republica Moldova a Asociaţiei Medicale Române

Ion Mereuță, Leonid P. Ciurilov, Vasile Fedaș

INSULINA

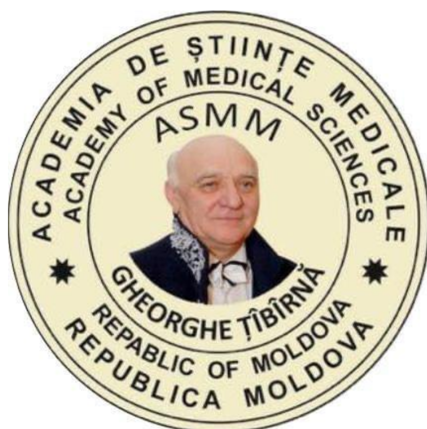
ISTORIE ŞI EVOLUȚIE

Chişinău - 2023

Academia de Științe Medicale „Gheorghe Țîbîrnă”
din Republica Moldova

Filiala din Republica Moldova a Asociaţiei Medicale Române

Ion Mereuță, Leonid P. Ciurilov, Vasile Fedaș





Insulina
Istorie și Evoluție

Monografie
realizată cu sprijinul financiar
al Reprezentanței din Republica Moldova a companiei
Novo Nordisc



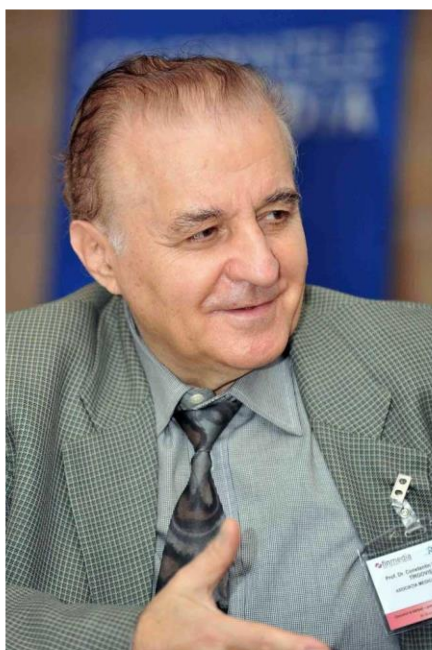
Chișinău, 2023

Monografia este dedicată

Academicianului
Constantin Ionescu Tîrgoviște

și

ADEVĂRULUI ȘTIINȚIFIC



CZU: 615.357:577.175.72=135.1=111=161.1
M 59

Aprobat de Consiliul Științific al Academiei de Științe Medicale „Gheorghe Țîbîrnă” din Republica Moldova, proces verbal Nr. 7 din 12 mai 2023.

Recenzenți:

Gheorghe Duca, academician AȘM, academician al Academiei Române.

Nicolai D. Halangot, doctor habilitat, profesor universitar, Catedra Endocrinologie a Academiei Naționale a Ucrainei „Supic”.

Vladislav Brașoveanu, Profesor Doctor, Spitalul Fundeni, Bucureşti, România, Membru al Academiei de Științe Medicale din Republica Moldova.

Autori:

Ion Mereuță, doctor habilitat în științe medicale, profesor universitar, academician al Academiei de Științe Medicale din România și Republica Moldova, directot al Institutului de Fiziologie și Sanocretologie al USM, Preşedinte al AŞMM „Gheorghe Ţîbîrnă”.

Leonid P. Ciurilov, doctor în științe medicale, profesor universitar, titular Catedra de Patologie a Universității de Medicină, Sankt-Petersburg, Federația Rusă.

Vasile Fedaș, doctor habilitat în științe medicale, cercetător științific principal al Institutului de Fiziologie și Sanocreatologie al USM. Preşedintele Filialei din Republica Moldova a Asociaţiei Medicale Române

Descrierea CIP a Camerei Naţionale a Cărţii din Republica Moldova

INSULINA ISTORIE ȘI EVOLUȚIE / MONOGRAFIE/. **Ion Mereuţă, Leonid P. Ciurilov, Vasile Fedaş**; -Ch.: , 2023. – 771p., – 30 ex.
ISBN 978-9975-3328-5-9.
CZU 615.357:577.175.72=135.1=111=161.1
TIPOGRAFIA Poliviz-Design SRL
Chişinău, bd. Moscova, 21.

Procesare electronică: Lilia Poleacova
Grafică și imagini: Valentina Muntean
Traduceri: Vasile Fedaș (limba rusă)
Anatolie Baciu (limba engleză)
Machetare: Eugeniu Golban

CUPRINS – СОДЕРЖАНИЕ – CONTENT

CUPRINS

СОДЕРЖАНИЕ

CONTENT

PREFAȚĂ LA EDIȚIA A TREIA

După apariția a două a cărți în 1996 (în limbile română și engleză), s-au acumulat multe documente noi referitoare la activitatea științifică a lui Paulescu, precum și la evenimentele de la Toronto, la firma Eli Lilly din Indianapolis, SUA, în Marea Britanie și în Copenhaga (compania Novo). La aceasta din urmă au fost prezentate cele mai fondate propuneri, pentru acordarea Premiului Nobel în 1923.

În lucrarea lui Michael Bliss, se menționează succint vizita efectuată de August Krogh și soția sa, Marie Krogh, la Toronto între 23 și 25 noiembrie 1922. Această vizită a fost neașteptată, dar într-un context care ar fi părut preplanificat, pentru a abate radical atenția de la adevăratul descoperitor al insulinei N.C. Paulescu. Lucrarea sa nu era cunoscută de A. Krogh, întrucât domeniul său de cercetare era fiziologia circulației periferice (pentru care i se acordase Premiul Nobel în 1920). Vizita sa la Toronto în noiembrie 1922 a fost neplanificată, determinată de situația soției sale. Depistase diabet cu puțin timp înainte și era în căutarea unei terapii. Era obișnuit ca un laureat al Premiului Nobel să țină prelegeri în anul următor (în acest caz 1921) în Europa și SUA, dar nu și în Canada. Dacă turul ar fi avut loc în 1921, cu siguranță nu ar fi avut ocazia să afle despre un posibil tratament pentru diabet. Ca urmare a bolii unuia dintre copiii săi, vizita a fost amânată până în anul 1922, când s-a decis că va fi însoțit de soția sa, Marie. În timpul turneului, care a avut loc spre sfârșitul anului, în presă au început să apară informații precum că la Universitatea din Toronto se prezentau rezultate încurajatoare privind utilizarea unui extract de pancreas pentru tratamentul diabetului. În această perioadă nu erau solicitate anunțuri, ci rezultate ale cercetărilor pe acest subiect propuse de Compania Eli Lilly. August Krogh a întrebat, dacă ar putea totuși să-l viziteze pe profesorul Macleod la Toronto. Joslin l-a contactat pe Macleod, care a fost încântat să-l primească pe Krogh, iar Marie a insistat să ajungă acolo cât mai curând posibil. La Toronto, Macleod i-a găzduit în somptuosul său apartament. Principalul subiect de discuții a fost diabetul, evident din punctul de vedere al lui Macleod. Cu această ocazie, soții Krogh au vizitat secția în care s-au efectuat tratamentele cu noul extract, numit inițial „iletin” sau „isletin”. La inițiativa lui Macleod, a fost folosită denumirea de „insulină”, amintindu-se probabil de propunerea făcută în 1909 de fiziologul belgian Jean de Meyer (1878-1934). Acest lucru a fost folosit și la o conferință, pe care a susținut-o la Asociația Medicală Americană la 3 mai 1922. Nimeni nu cunoaște detaliile discuțiilor lui Krogh cu Macleod și separat cu Banting. Este clar, că acesta din urmă a oferit o altă versiune a lucrurilor, fără a menționa că extractul pe care l-a utilizat a fost cel produs exclusiv de Collip. August Krogh nu se putea întâlni cu Collip, care, atacat brutal de Banting,

părăsise orașul, și nici cu Best, care plecase să se logodească cu viitoarea doamnă Best. Se pare că Marie Krogh a testat insulina, ce s-a dovedit a fi eficientă asupra glicemiei, în ciuda unor reacții locale neplăcute.

Trebuie menționat faptul că, în timpul discuțiilor cu Macleod, soții Krogh l-au întrebat dacă se pot obține de la Universitatea din Toronto drepturile de producere a insulinei și la Copenhaga, cunoscând entuziasmul și abnegația lui Hagedorn (diabetolog din Copenhaga). A da un răspuns pozitiv la cererea lui Krogh a fost o simplă formalitate pentru Macleod. La solicitarea sa, această permisiune a fost acordată rapid în scris de „Comitetul de insulină”, recent format la Universitatea din Toronto. Protocolul a fost transmis imediat lui Hagedorn, astfel încât, până la întoarcerea lor după două săptămâni de călătorie cu vaporul,acesta a perfecționat deja tehnica de izolare a insulinei cu ajustări semnificative la metoda de extracție folosită de canadieni. Așa se explică de ce, în 1923, cea mai bună și mai accesibilă insulină era cea produsă de compania NOVO din Copenhaga.

Aceste circumstanțe explică faptul că, la începutul anului 1923, August Krogh a fost vocea principală în propunerea de acordare a Premiului Nobel canadienilor Macleod și Banting în această ordine. Banting a reacționat violent afirmând că, dacă ordinea propunerii (Macleod, Banting) nu va fi modificată, el va renunța la nominalizare. O asemenea reacție nu a existat niciodată în istoria laureaților Premiului Nobel, dar, din motive neclare, propunerea lui Banting a fost realizată, în sfârșit, în favoarea sa. În opinia noastră, nominalizarea lui August Krogh pentru canadieni a fost făcută de el cu bună-credință și, evident, exprimând cumva recunoștința pentru că s-a permis ca insulina să se producă și la Copenhaga. Nu credem, că a avut vreo îndoială cu privire la această alegere până la moarte, întrucât nu a consultat niciuna dintre lucrările lui Paulescu sau pe cea a vreunui alt cercetător, care a studiat acest subiect. Într-adevăr, tot efortul său de după 1922 s-a concentrat doar pe dezvoltarea și producerea insulinei la Copenhaga. A renunțat complet la alte cercetări din domeniul fiziologiei, în afară de cele pentru care i se acordase Premiul Nobel. El nu cunoștea numeroasele necazuri, ce au avut loc în „coșul crabului” din Toronto.

Elemente noi și interesante au apărut în monografia de la Eli Lilly (1885-1977) „A Life” de J.M.Madison, publicată în 1889. În această carte este discutată problema relației dintre știință și bussines-ul farmaceutic. Un paragraf relevant este reprodus mai jos:

„Insulina a fost cel mai important medicament atât în tranziție, cât și în istoria companiei din Indianapolis, aceasta devenind ulterior unul dintre cei mai mari producători farmaceutici din lume, căreia i-a adus prestigiu și profit. De asemenea, le-a oferit managerilor companiei și oamenilor de știință experiența și încrederea de a-i încuraja să

persevereze în elaborarea a noi medicamente și noi moduri de producere. Așa cum și-a amintit ulterior un angajat, „am crezut că am obținut prima noastră pereche de pantaloni lungi în 1922”. Dar numai insulina nu a produs schimbarea. A urmat apoi o perioadă de creștere și dezvoltare a companiei. Deosebit de importantă a fost inițiativa de cercetare începută în 1919 și marcată de angajarea lui Clowes și, în general, grație unei îmbunătățiri treptate a capacității de producție, care a rezultat din munci asiduă și anevoioasă a lui Eli Lilly spre un management sistematic. Fără aceste pregătiri, compania din Indianapolis nu ar fi fost pregătită pentru lunga călătorie la Toronto. „A fost – și-a amintit Lilly mai târziu – de parcă ne-am grăbit până la un punct de pregătire doar pentru a participa la acest eveniment important”.

Din lucrarea lui Bliss reiese clar promisiunea pe care Clowes, directorul de cercetare al companiei Lilly, i-a făcut-o lui Banting precum că vor organiza urgent o campanie multicentrică în SUA și Canada, condusă de el și echipa din Toronto, astfel încât să existe o bază solidă pentru propunerea lor privind Premiul Nobel. Clowes își dăduse seama de la bun început, că Universitatea din Toronto și-a oferit sprijinul lui Banting, canadianul și nu lui Macleod, scoțian de origine. Pentru Clowes, Banting a fost omul potrivit la momentul potrivit. Văzuse doar latura comercială a problemei, ceva firesc pentru o companie farmaceutică. În cartea lui Eli Lilly nu se menționează această relație și semnificația ei, întrucât nu și-au dorit ca negocierea lor non-etică să fie cunoscută.

O altă sursă de informații a fost cea oferită de Barbara Collip Wyatt, a doua fiică a lui Collip, pe care am cunoscut-o la Toronto și căreia i-am oferit un exemplar al cărții „Redescoperirea insulinei”. Scrisoarea, redată mai jos, este reprodusă la sfârșitul prezentei cărți, cu semnătura ei și adresată lui C. Ionescu-Tîrgoviște.

C.J. WYATT, M.D.
BARBARA C WYATT M.D

January 27, 1997
Dr. C.Ionescu-Tîrgovişte
3 B Boteanu Street, Apt. 5
Bucharest 1 Romania
„Stimate Dr. Tîrgovişte,

În cursul săptămânii trecute, prioritatea și plăcerea mea au fost să vă revizuiesc cartea „Redescoperirea insulinei”, pe care mi-aţi prezentat-o cu atâta bunăvoință la Toronto, pe 6 octombrie 1996. După ce s-a întors la Roma, soțul meu a trebuit să facă o angioplastie. A suferit o intervenție chirurgicală de by-pass pe 4 vase în 1988. Una dintre grefe s-a închis, iar un alt vas s-a îngustat, așa că a fost efectuată o procedură cu

balon (un stent a fost introdus în grefă și celălalt vas a fost curățat cu balonul). Acum se simte destul de bine.

Am fost încântată, că m-ați găsit în Toronto și mi-ați dat personal cartea carierei Dvs. distinse, cu salutul și semnătura inscripționate. Apreciez evaluarea cu privire la contribuția tatălui meu în cercetarea insulinei din Toronto. A fost un investigator foarte dedicat și muncitor; de asemenea, umil și rezervat și o persoană foarte grijulie. Familia sa a avut o importanță deosebită pentru el, deoarece au participat împreună la multe întâlniri științifice și au vizitat multe alte laboratoare. După ce am absolvit Medicina la McGill, apoi am făcut stagii și am activat în Royal Canadian Army Medical Corp, m-am căsătorit și am petrecut un an lucrând în laboratorul tatălui meu, primind un M.Sc. grad (făcând cercetări despre cancer). Apoi, în același timp, în care Dr. Collip a părăsit McGill pentru a merge la Universitatea din Western Ontario, eu și soțul meu ne-am transferat în Statele Unite. Vom fi la Roma după cincizeci de ani trecuţi în acest septembrie.

Anexez o retipărire din Memoriile biografice ale colegilor Societății Regale, intitulată „JAMES BETRAM COLLIP 1892-1965”, pe care cred că o veți găsi cuprinzătoare și informativă. Ați putea fi interesat să știți, că el a fost primul dintre cei trei (Banting, Best și Collip) ca membru al Societății Regale din Londra. După cum veți observa, el a primit diplome de onoare de la Oxford, Universitatea din Londra (Anglia) și Universitatea Harvard din State, precum și multe alte universități canadiene.

Vă atașez și câteva fotografii pe care le-ați cerut. Sper că putem păstra legătura. Cele mai bune urări pentru un An Nou fericit, sănătos și reușit în 1997!

Most Sincerely,
Barbara Collip Wyatt”

Alte informații am găsit în broșura „Biographical Memoirs of Fellows of the Royal Society”, publicată cu ocazia alegerii lui Collip la Royal Society of London. Am primit asta și de la fiica lui, după cum reiese din scrisoarea ei. La aceasta se pot adăuga două afirmații făcute de Collip cu privire la descoperirea insulinei, și anume, că toată insulina folosită în 1922 la Toronto a fost cea produsă de el, cu alte cuvinte, cea preparată conform protocolului său; a doua a fost că „Adevărul despre descoperirea insulinei va apărea după ce fom murit cu toții”. El a spus acest lucru deoarece știa, că fiecare dintre cei patru membri ai echipei canadiene au avut o versiune diferită în descoperire.

O nouă viziune a lui Michael Bliss despre ceea ce s-a întâmplat la Toronto în 1920-1923 a fost publicată în 1993, în Journal of the History of Medicine and Allied Sciences, vol. 48, p. 153-174. Aici sunt prezentate

datele referitoare la modul în care Charles Best a rescris istoria descoperirii insulinei, pe care a modificat-o într-o manieră grotescă, multe dintre date fiind preluate de Bliss în lucrarea sa din 1982. Cu regret, versiunea din 1982 a rămas principala sursă de informații, inclusiv și a multora dintre falsurile promovate de Best în numeroasele sale intervenții publice.

Date suplimentare de la Copenhaga, Londra și Indianapolis vor fi incluse într-o altă lucrare, pe care o planificăm deja.

În afară de descoperirea insulinei de către Paulescu, trebuie să ținem cont de numeroasele priorități medicale publicate de acesta în diverse reviste din Paris și Liege şi să justificăm afirmația făcută de mine frecvent, că N. Paulescu ar putea fi considerat cel mai mare inovator European în fiziologie din a doua parte a secolului al XIX-lea. Este demn de știut, că cercetările în toate domeniile științei fiziologice au suferit o obstrucție puternică din cauza celor două războaie mondiale, care au avut loc în Europa.

În calitate de membri ai Uniunii Europene și pentru solidaritatea tuturor oamenilor de știință din acest important teritoriu al civilizației, ar fi o sursă de mîndrie să cunoaștem adevărul descoperirii insulinei. Potrivit acestui adevăr, se poate spune, că descoperirea s-a făcut în Europa, la București, și chiar denumirea de „insulină” a fost preluată și adaptată de Macleod de la fiziologul belgian Jean de Meyer, care a propus în 1909 ca respectiva denumire să fie dată acestui hormon la eventuala sa descoperire.

Prof. C. Ionescu-Tîrgovişte

PREFAȚĂ LA EDIȚIA A DOUA

Acum patru luni, când am terminat de scris această lucrare, nu credeam că mi se va cere atât de repede să-mi scurtez nopțile pentru a pregăti o a doua ediție, ediție care este într-adevăr nouă, deoarece conține multe modificări și completări la prima. Acestea au fost realizate cu gândul, că în două săptămâni ea trebuia prezentată la Toronto , întrucât, în perioada 6-9 octombrie, „International Research Symposium Focusing on Beta-Cell Function and Insulin Action” sub rubrica, „75-th celebrate descovery of insulin” era programată să aibă loc.

Am văzut pentru prima dată anunțul acestei reuniuni la Congresul IDF de la Kobe, în noiembrie 1994, când am crezut că sărbătoarea în discuție îl va onora pe Paulescu, descoperitorul insulinei, precum și pe Collip, Macleod, Banting și Best, care au transferat această descoperire spre terapeutica umană. Pe coperta programului preliminar, am fost surprins să observ, că erau afișați doar cei patru canadieni în următoarea ordine: Banting, Macleod, Best și Collip. Îmi amintesc că, în urmă cu 75 de ani, în septembrie-octombrie 1921, la Toronto, între cei patru membri ai grupului canadian a început cea mai aprigă bătălie din istoria științei,care din păcate, nu a avut loc în laboratorul destinat cercetărilor, ci în întuneric, în culisele Universității din Toronto, unde prețioasa bijuterie a lui Paulescu a fost ascunsă cu mare grijă.

În dezacord cu împărțirea bijuteriei, ciudatul grup canadian s-a dezintegrat rapid, Collip retrăgându-se plin de frică de Banting în Alberta, iar Macleod a plecat cu dezgust, schimbând locul unde aerul devenise irespirabil pentru el, la Aberdeen.

Au rămas doar Banting și Best. Primul a murit într-un accident aviatic tragic în 1941, fără a contribui științific semnificativ, lăsând impresia că descoperirea insulinei, pentru care a fost creditat,era un eveniment întâmplător în viața lui aventuroasă.

Purtând o grea povară asupra sufletului său, Best a trăit mai mult, până în 1978, după ce a irosit șansa pe care i-o dăduse soarta în 1969, adică aceea de a înlătura nedreptatea care i se făcuse ilustrului fiziolog român N.C. Paulescu, devenit deja o legendă şi un martir pe altarul sacru al ştiinţei. Într-o scrisoare privată scrisă prof. Pavel, el (Charles Best) „a regretat foarte mult greșeala traducerii lor”, dar nu a făcut niciodată public, în numeroasele sale discursuri, o corectare oficială necesară.

Toamna asta a lui 1996 este, pentru noi, sezonul lui Paulescu. Am simțit acest lucru în urmă cu doar două săptămâni la Congresul European de Diabet de la Viena, unde exemplarele disponibile ale primei ediții a acestei lucrări nu au putut satisface dorința oamenilor de știință de a cunoaște adevărul.

În 1941, Collip a spus profetic, că adevărul despre descoperirea insulinei va ieși la iveală prin documente după ce toți cei implicaţi vor muri. Prezenta lucrare oferă celor interesați „Certificatul de naștere al insulinei”, semnat de Paulescu la 31 august 1921, care până în prezent a fost ascuns cu grijă de istoriografia canadiană. În Sfintele Scripturi, se spune: „Veți cunoaște Adevărul și Adevărul vă va elibera”. Adevărul cuprins în această carte poartă mesajul: „Nici un învins, doar învingători”.



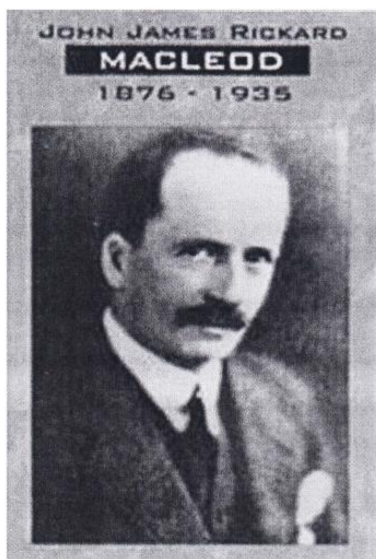
NICOLAE C. PAULESCU (1869-1931)

НИКОЛАЕ К. ПАУЛЕСКУ (1869-1931)

Paulescu nu-și poate însuși meritul canadienilor, așa cum nici canadienii nu-și pot însuși creditul lui. După cum spuneau unii înțelepți în urmă cu 75 de ani, „în insulină există suficientă glorie pentru toți: atât pentru Paulescu, care a descoperit insulina, cât și pentru Collip, Macleod,

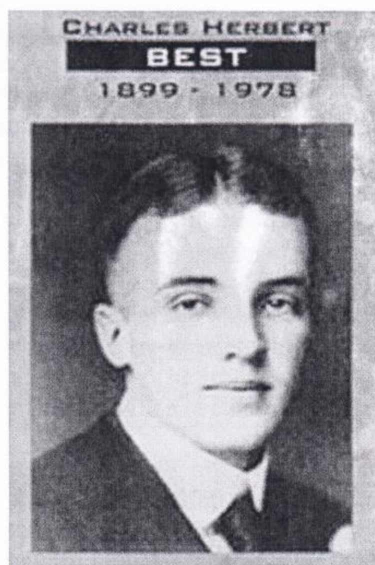
Banting și Best, care au făcut posibilă prima utilizare cu succes a insulinei la om”.

Acest lucru este bine ilustrat în imaginea următoare:









Sunt presupușii arhitecți ai descoperirii insulinei (1921)
şi a aplicării sale clinice (1922)

Их считают архитекторами открытия инсулина (1921 г.)
и его клинического применения (1922 г.)

They assumed the architects of the discovery of insulin (1921).

PRIMA PARTE
PRELIMINĂRI

Pledoarie pentru Adevăr
Amicus Plato, sedmagis amica veritas.
Platon este marele prieten al meu, dar Adevărul este unul şi mai mare.
(Aristotel – „Etica nicomahica”)

Adevărul se află într-o busolă mică și sigură, iar eroarea este imensă.
(Henry St. John Bolingbroke, „Reflecții asupra exilului”)

O minciună călătorește în jurul lumii, în timp ce adevărul abia își pune ghetele.
„Aproape” și „Foarte aproape” salvează multe minciuni.

Mendacem memorem esse oportet.
Un mincinos trebuie să aibă o memorie foarte bună.
(Quintilianus, „De instutione oratoria”)

Capitolul 1.

O recunoaștere neortodoxă

Aș dori să mulțumesc, în primul rând, neuitaților I. Pavel și Dr. C. Angelescu, care au avut suficientă încredere în mine pentru a preda mai departe ștafeta bătăliei pentru Paulescu împreună cu documentele, ce ajută la completarea „dosarului Paulescu”. Acest sprijin, pe care l-au primit de la Ian Murray în 1974, a fost purtat de mine la aniversarea a 75-a de la descoperirea insulinei de către Paulescu în 1921. În această lucrare, veșnic tânărul prof. Ștefan Milcu, la cei peste 90 de ani, a fost un stimul permanent. Mi-a caracterizat cartea românească: „Insulina.: Descoperirea medicală a secolului îi aparține românului N.C. Paulescu” (1996), cu următoarele cuvinte:

„*În urmă cu un sfert de secol, împreună cu prof. I. Pavel, am început primele acțiuni pentru stabilirea unui adevăr de neșters: Insulina a fost descoperită de marele nostru fiziolog N. C. Paulescu. Pe vremea noastră, am câștigat o luptă, dar lupta a continuat și continuă. Această lucrare, scrisă de unul dintre elevii mei, bazată pe documente noi și valoroase din punct de vedere istoric, este o mărturie concludentă. Cititorul va fi convins, că pe confirmarea științei medicale a acestui secol, Paulescu va rămâne o vedetă de primă clasă*”.

Îi mulțumesc Dr. Lawrence Nwabudike, un tânăr medic nigerian aflat aici în România, specializat în dermatologie, care a apărut trimis de providență să mă ajute în traducerile în engleză ale cărți, sugerându-mi uneori să-mi temperez intoleranța față de cei care pun multe obstacole în modul de a demonstra meritul lui Paulescu în descoperirea insulinei. Acesta este motivul pentru care acuzațiile de „furt calificat”, împotriva lui Banting, Best și Macleod, dar nu cu suficiente dovezi pentru ei, au devenit o discuție despre etica și moralitatea cercetării științifice. S-a întâmplat că într-una din zilele lungi petrecute împreună, el a adus cartea intitulată „Long Walk to Freedom”, scrisă de Nelson Mandela, care mi-a întărit sentimentul că, cu perseverență și înțelepciune, se poate face învingător adevărul asupra unei chestiuni îndelung disputate. Așa cum această carte a lui Mandela fost desemnată „Una dintre cele mai extraordinare povești politice ale secolului trecut”, istoria insulinei va fi una dintre cele mai extraordinare povești științifice ale acestui secol.

Îi sunt recunoscător prof. K.G.M.M Alberti care, în prefața unei alte cărți ale noastre „Echilibrul acido-bazic”, mi-a dat un impuls, când în 1978 a scris următoarele:

„*România a avut o experiență anterioară în care cercetătorii au fost ocoliți de „tyche”. Exemplul clasic este cel al lui Paulescu, care avea insulina în mâini cu ani înainte de Banting și Best, dar publicarea a fost*

amânată de Primul Război Mondial. Deși în cele din urmă ea a precedat-o pe cea a lui Banting și Best,fiind tipărită într-un jurnal francez dar puțin cunoscut de oamenii de știință vorbitori de limbă engleză".

Profit de această ocazie pentru a-i mulțumi pentru aceste cuvinte frumoase, pe care le-a scris acum aproape două decenii.

Prin interesul exprimat în procesul de demonstrare a locului de drept al lui Paulescu în această descoperire epocală, le mulțumesc prof. R. Korec (Rep. Cehă), R. Luft (Suedia), H. Lestradet și G. Cathelineau (Franța), L. Krall (SUA), M. Berger (Germania), P. Lefebvre (Belgia) S. Bajaj (India) și mulți alții.

Regret că, în ciuda schimbului de idei făcut cu Michael Bliss în corespondența noastră între 1989 și 1991, acesta nu și-a modificat radical viziunea despre contribuția remarcabilă a lui Paulescu la descoperire. Asta mi-a întărit convingerea, că lipsa recunoașterii priorității lui Paulescu se datorează slabei cunoștințe a lucrărilor marelui fiziolog român, chiar și de către Michael Bliss, care a greșit grav, menționând undeva în cartea sa, că Paulescu a avut o viziune eronată despre patogenia diabetului, ceea ce pentru mine este o adevărată blasfemie.

Incluzându-l înainte de Banting, Best, Macleod și Collip printre „descoperitorii insulinei" în capitolul scris de el în „Textbook of Diabetes", editat de J.C. Pickup și G. Williams în 1993, cred că a reușit parțial să corecteze denaturarea rolului lui Paulescu în marea descoperire, pe care a făcut-o în monografia sa publicată în 1982. Regret că Pickup nu a putut participa la cel de-al XXII-lea Congres al Diabetului din România din 23-26 mai 1996, dedicat sărbătoririi reale a 75 de ani de la aceea dată. Ar fi putut participa și la ceremonia de dezvelire a plăcii de pe Casa Memorială Paulescu, care a avut loc într-o atmosferă incredibil de sacră pentru sfârșitul acestui mileniu revoltător. După întâlnirea pe care o vom avea la Toronto (în 1996), când se împlinește grăbita aniversare a 75-a de la aplicarea clinică a insulinei (care ar fi trebuit să aibă loc cel mai devreme în 1997), sper că vom fi capabili să ne sincronizăm viitorul planificat în efortul de a produce o lucrare româno-canadiană despre Adevărul descoperirii insulinei. Nu putem transmite această obligație (cel puțin personal nu pot) cercetătorilor mileniului III, care ar putea să se întrebe de ce nu ne-am făcut noi datoria și care este rezultatul evenimentelor petrecute în secolul nostru. De ce ar trebui să ne numărăm printre cei vinovați de întârzierea în stabilirea adevărului despre această descoperire când, în 2021, va fi sărbătorit centenarul ei? După cum a spus Lewellyn Barker: „Există în insulină suficientă glorie pentru toți", atât pentru Paulescu, descoperitorul ei, cât și pentru meritoria echipă canadiană, care a pus în practică această epocală descoperire.

Mulțumesc tinerilor artiști în curs de formare Ana-Maria Ionescu (fiica mea mai mică) și Roberto Apati pentru realizarea portretului lui

Paulescu, precum și pentru coperta și ilustrațiile cărții. Loreta Ionescu (fiica mea mai mare, care a absolvit recent Facultatea de Medicină) și-a manifestat dorința de a prelua ștafeta bătăliei lui Paulescu sub protecția mamei sale și a soției mele, Camelita Ionescu (care este medic endocrinolog pediatru). Tatăl ei, prof. Barbillian Nicolae, a fost unul dintre elevii lui Paulescu și unul dintre primii doi din promoţia sa, care a obținut nota maximă la dificilul examen de fiziologie din anul II de studii la medicină. Acest lucru s-a întâmplat în 1915, tocmai când Paulescu își făcea experimentele cu extractul său de pancreas. Am obținut de la el o mulțime de informații orale din această perioadă, dar ele nu-și au locul aici într-o carte bazată pe documente scrise. De asemenea, îmi exprim recunoștința domnului Victor Kolleck și domnului Nicolae Geamanu, pentru eforturile depuse în organizarea ilustrațiilor a 12 dintre cele mai importante experimente ale Maestrului, ce arată foarte clar efectele fiziologice ale insulinei (Pancreinei).

Doresc să-i mulțumesc domnului Eugen Bara, directorul Companiei Romtrans și BRD, pentru sprijinul financiar și tehnic, care a făcut posibil ca această lucrare să fie publicată într-un timp scurt și la o calitate acceptabilă.

C. Ionescu-Tîrgovişte

Pledoarie pentru adevăr.
„Este nevoie de multă istorie pentru a produce puțină literatură”.
Henry James

Trecerea oceanului este încă un mijloc prin care istoricul poate da înapoi pentru a câștiga perspectivă.
Malcom Cowley

Ceea ce este nedrept nu poate folosi cu adevărat nimănui; ceea ce este drept nu poate face rău nimănui.
Henry George

Asigurați-vă că aveți dreptate, apoi mergeți mai departe.
David Crockett

***Veritatem laborare nimis saepe aiunt, extuingui numquam*.**
Adevărul este adesea plasat în umbră, dar nu poate fi niciodată ascuns.
Un mincinos nu este crezut nici când spune adevărul.
O minciună poate face multe.

Capitolul 2.

Introducere

Istoria insulinei este interesantă nu numai datorită urmăririi lanțului de evenimente necesare pentru a descoperi un secret bine ascuns al vieții, ci și pentru problemele legate de etică și de oamenii de știință, precum și pentru lecțiile pe care le putem învăța din lupta, care a avut loc la Toronto pentru însuşirea acestei mari descoperiri.

De fapt, simplificând lucrurile, ea nu a fost făcută într-un mod diferit de altele. După o muncă îndelungată și anevoioasă, desfășurată cu perseverență și profesionalism excepțional, la 31 august 1921, ilustrul fiziolog român N.C. Paulescu a publicat o mare lucrare, prin care a anunțat descoperirea mult căutatului hormon pancreatic antidiabetic, pe care l-a numit ***Pancreină***.

Toate datele publicate de el cu privire la caracteristicile fiziologice ale acestui hormon au fost confirmate ulterior în cele mai mici detalii. Concluzia lucrării a fost concepută în așa fel, încât să poată fi considerată drept „Certificatul de naștere al insulinei”. Toate acestea vor fi prezentate în Prologul 1.

Lucrurile care au urmat evenimentului au avut ca scop obținerea unei forme de insulină administrabilă la om. Lupta pentru a realiza acest fapt s-a desfășurat atât la București, cât și la Toronto. La noi, această bătălie a culminat la 10 aprilie 1922, când Paulescu a obținut Brevetul intitulat „Pancreina și procesul de producție”, pe care îl vom prezenta în Prologul 2. Deși scopul brevetului era clar, adică producerea unui extract pancreatic, care este administrabil la om, dar care, cu mare regret, nu a putut fi pus în practică.

La Toronto, la 16 ianuarie 1922, genialul biochimist Collip, sub conducerea lui Macleod, a reușit cu succes purificarea unui extract adecvat pentru administrare umană. Cu acest extras, Campbell, un alt membru al echipei lui Macleod, a făcut primul acest lucru cu succes la celebrul pacient Leonard Thompson pe 23 ianuarie 1922.

Întrucât trecuseră doar cinci luni între 31 august 1921 (momentul descoperirii insulinei) și 23 ianuarie 1922 (prima aplicare la om), mulți cercetători au confundat aceste două evenimente total separate, considerându-le a fi unul și același. Confuzia a fost cultivată cu pricepere de istoriografia canadiană a diabetului în avantajul lor din motive evidente: să-și ia tot meritul pentru ambele evenimente sub numele de descoperire a insulinei.

În Canada, din cauza luptei acerbe „pe viață și pe moarte”, care a avut loc în „coșul crabului” din Toronto, lucrurile au fost mult mai complicate, așa cum vom arăta în Prologul 3 și în alte capitole ale acestei

cărți. Evenimentele urmate au făcut obiectul unei analize detaliate și competente în celebra carte a lui Bliss „Descoperirea insulinei”. Îi cer iertare lui Bliss, dacă în postura mea de diabetolog și nu de istoric, voi aduce corecțiile necesare pentru stabilirea Adevărului, care nu poate fi decât unul singur,iar aducerea lui la lumină poate fi amânată, dar în niciun caz evitată.

Am încercat, pe cât posibil, să-mi exprim punctul de vedere fie pe baza documentelor existente, fie pe baza argumentelor pe care Bliss le-a oferit cu generozitate în lucrarea sa. Acesta este motivul pentru numeroasele referiri făcute la opera lui, care se bazau pe documente din Toronto, dar la care noi nu aveam acces.

Nici aceasta nu este o relatare definitivă a marii descoperiri, dar oricum ea va ajuta la completarea „dosarului insulinei” cu o documentație nouă și importantă pe care Bliss, în momentul în care și-a scris cartea, nu a putut să o consulte, cum ar fi conținutul Patentului lui Paulescu, pentru „Pancreina” lui, la care s-au făcut referiri de către Macleod în 1926, arătându-se limpede, că toată echipa canadiană deja, în vara anului 1921, cunoștea opera lui Paulescu și își dădea seama de semnificația ei integrală.



Harvey William Cushing, 1869-1939

Гарвей Вильям Кушинг, 1869–1939 гг.

Noi date ar putea ieși la iveală prin studierea arhivelor lucrărilor din Paris, unde a activat Paulescu, studiul atent al puținelor documente rămase la București după distrugerile aduse de epoca totalitaristă, precum și arhivele lui Scott, Murlin și Cushing, oameni de știință care aveau relaţii strânse cu Paulescu.

Ca apreciere pentru disertația lui Paulescu „Hipofiza creierului” (1908), legendarul Harvey Cushing (născut în același an cu el), i-a trimis următoarea fotografie frumos autografată.

Cushing a considerat tehnica hipofizectomiei transtemporale, descrisă de Paulescu în această monografie, drept cea mai mare contribuție în domeniu.

Capitolul 3.

Prologuri esențiale. Prologul 1

Recent, Prof. Pierre Lefebvre, președintele oficial al Federației Internaționale de Diabet a declarat, că descoperirea insulinei („începută de Paulescu și finalizată de Banting și Best în Toronto în 1921”) este cea mai mare descoperire a acestui secol și una dintre cele mai mari din toate timpurile (108). Totuși, la numele lui Paulescu se dă o referire din 1921, dar nu există niciuna pentru Banting și Best, întrucât prima lor publicație a apărut abia în 1922. Din acest punct de vedere, citatul este doar parțial corect. Întrucât data descoperirii insulinei nu mai poate fi schimbată ca an din 1921, Lefebvre a urmărit o formulare echivocă de teamă să nu-i supere pe canadieni.

Această descoperire a însemnat dezvăluirea unuia dintre cele mai bine păzite secrete ale vieții, pentru care a fost nevoie de o muncă titanică, unde și-au jucat rolul numeroși cercetători și care a fost marcată în vremurile moderne de Claude Bernard, Langerhans, Lancereaux, Minkowski și Paulescu. Acesta din urmă, în trei publicații distincte datate la sfârșitul anului 1920 (vol. 2, „The Textbook of Medical Physiology”), 23 iulie 1921 în „Compte Rendu de Societe de Biologie de Paris” și, în final, la 31 august 1921 în „Archives Internationales de Physiologie”, a demonstrat cu brio prezența în pancreas a hormonului antidiabetic, anticipând astfel aplicarea sa clinică.

În mod clar, descoperirea insulinei a fost realizată exclusiv în Europa, prin lucrări începute la Paris, inspirate din datele obținute de Lancereaux și Minkowski. Ele au fost finalizate la București de către Paulescu, prin aplicarea unui raționament fiziologic impecabil și rezultatele sale au fost în cele din urmă, publicate la Liege într-una dintre cele mai prestigioase reviste de fiziologie ale vremii.

Documentele care susțin afirmația dată sunt incontestabile și pot fi găsite în această lucrare, care corectează prezentarea părtinitoare a contribuției lui Paulescu la marea descoperire, scrisă de istoricul canadian Michael Bliss în „Descoperirea insulinei” [35]. Ea mi-a oferit multe informații despre oameni, locuri și evenimente, ce au avut loc la distanțe mari de mine. Am citat multe pasaje importante pentru înțelegerea evenimentelor ce au precedat descoperirea și, mai ales, cele care au urmat-o și au contribuit la aplicarea ei clinică.

Aici este oportun să facem o remarcă cu referire la definirea momentului acestei descoperiri. Michael Bliss a depus toate eforturile pentru a ne convinge, că momentul a coincis cu utilizarea terapeutică de succes a insulinei. Dacă ar fi așa, aniversarea descoperirii ar trebui sărbătorită pe 23 ianuarie 1922, deoarece Collip a fost cel care a produs primul extract de pancreas purificat, iar Campbell – medicul, care a injectat extractul de pancreas pentru prima dată, la sfârşitul lunii ianuarie 1922.

Conform codului nescris al cercetării științifice, o descoperire este marcată de demonstrarea unei structuri, substanțe sau a unor fenomene necunoscute anterior, definite de caracteristici precise și reproductibile, care ulterior devin parte a moștenirii științifice clasice,iar momentul unei descoperiri este marcat de data publicării acesteia.

În cazul insulinei, criteriile au fost în mod clar îndeplinite în lucrările lui Paulescu, publicate în cea mai cunoscută revistă de fiziologie a vremii, care i-a avut și pe ilustrul Maurice Arthus (1862-1945), fiziolog francez naturalizat în Elveția și care a descris în 1903 fenomenul de anafilaxie locală (Fenomenul Arthus); Jules Bordet (1870-1961), biolog belgian și descoperitor a multor microbi ca și autor al unei reacții serologice pentru sifilis (Bordet-Wassermann); W. Einthoven (1860-1927), fiziolog olandez și laureat al Premiului Nobel pentru descrierea tehnicii electrocardiografice; Louis Lapique (1866-1952), fiziolog francez, care a contribuit enorm la studiul excitabilității electrice a nervilor; I.P. Pavlov (1849-1936), fiziolog rus și laureat al Premiului Nobel pentru studiile sale în domeniul reflexelor condiționate; Charles Richet (1850-1935), fiziolog francez și laureat al Premiului Nobel pentru studiile despre imunitatea umorală și mulţi alţii din comitetul său editorial. Eugen Gley și Emmanuel Hedon a căror contribuție la baza secreției pancreatice endocrine o vom discuta în detaliu mai târziu, au fost și ei în acest consiliu, alături de Paulescu, membru al lui din 1921 până în 1931. Ar putea un astfel de jurnal să fie unul obscur sau de mâna a doua, așa cum au încercat canadienii să ne facă să credem?

În ce privește calitatea lucrărilor publicate de Paulescu în culegerea sa monumentală „Cercetarea rolului pancreasului în asimilarea nutrienților”, ea depășește tot ceea ce s-a scris în domeniul secreției

pancreatice endocrine nu doar până în 1921, ci chiar până în 1921–1923. Un aspect al geniului Paulescu, care a fost ușor de ignorat era acela al demonstrației efectului extractului pancreatic asupra tuturor metabolismelor intermediare - proteine, carbohidrați și lipide, așa cum se cunoaşte și pînă în prezent. Aceasta este sursa titlului inspirat al scrierilor sale. Niciun grup științific nu va putea vreodată să invalideze nici măcar una dintre afirmațiile lui Paulescu, care s-au realizat pe baza experimentelor clare și precise. Din punctul de vedere al cercetărilor fundamentale legate de caracteristicile fiziologice și farmacodinamice ale insulinei, toate lucrările canadienilor – publicate în 1922 și 1923 – nu pot caracteriza secreția pancreatică endocrină în modul în care s-a făcut ea în lucrările lui Paulescu.



Copertă din „*Archives Internationales de Physiologie*”,
31 august 1921

Титульная страница из «Международного архива физиологии»,
31 августа 1921 г.

Title page from the International Archives of Physiology,
August 31, 1921.

Ultimul aspect este cel al datelor de apariţie a lucrărilor. Dacă luăm ca punct de referință publicarea celui mai celebru și complete articol a lui Paulescu din 31 august 1921, atunci prima lucrare a canadienilor din februarie 1922 este precedată de mai bine de 6 luni. Intervalul ajunge la un an, când luăm în calcul datele publicate de Paulescu în volumul II al

„Manualului de fiziologie medicală” la sfârşitul lui 1920 în limba franceză şi distribuit de editurile pariziene Vigot.

Valoarea și cronologia lucrărilor în discuție demonstrează, că singurul descoperitor al extractului pancreatic este,indiscutabil, nimeni altul decât N.C. Paulescu.

Pentru a încheia dezbaterea privind definirea momentului descoperirii, vom combate categoric punctul de vedere al lui Bliss, prezentând un pasaj dintr-o scrisoare trimisă de Collip către H.M. Tory, președintele Universității din Alberta, la 8 ianuarie 1922:

„*Chiar momentan, este problema mea să izolez într-o formă adecvată administrării umane, principiul care are puteri atât de minunate şi a cărui existență mulți au bănuit-o, dar nimeni nu a dovedit-o până acum. Dacă substanța funcționează asupra omului, va fi o mare binefacere pentru medicină, dar chiar dacă ea nu funcționează, cel puțin a fost adăugată o piatră de temelie în domeniul metabolismului carbohidraților*”.

Așadar, spre deosebire de Bliss, Collip a înțeles bine diferența dintre descoperirea insulinei și aplicarea ei clinică.

Un argument suplimentar poate fi extras din „certurile din septembrie 1922” ale grupului din Toronto. Banting și Best au acceptat, că o contribuție semnificativă a lui Macleod a avut loc după 1 februarie 1922, dată la care, potrivit lor, insulina era deja descoperită. În perioada de referință, toată munca experimentală fusese făcută exclusiv pe animale. Afirmația lui Bliss, că insulina a fost descoperită numai atunci când a fost folosită la oameni este, prin urmare, fără temei.

Lucrarea prezentă este scrisă de un diabetolog român care, până de curând, nu a avut nici timpul, nici ocazia să se aplice la un subiect istoric atât de complicat. Personal, nu am avut ocazia să cunosc pe niciunul dintre protagoniștii aleși de destin pentru a avea un rol în tragedia, drama sau melodrama (oricare ar fi termenul cel mai potrivit) descoperirii insulinei. Am întâlnit totuși, mulți oameni care i-au cunoscut fie pe canadieni, fie pe român. Am consultat o mică parte din moștenirea științifică a lui Paulescu care, din motive politice, era complet interzisă în epoca dictaturii comuniste. În această perioadă au fost distruse arhivele valoroase ce conțineau notițele sale personale și jurnalele de laborator. Acestea ar fi ușurat munca de urmărire a activităților sale zi cu zi, așa cum a făcut-o pentru canadieni Bliss, talentatul istoric, care a beneficiat și de metodologia istoriografiei pe care nu o cunosc destul de bine.

Profund implicat în activitatea clinică cotidiană, singurele momente disponibile pentru a mă absorbi în moștenirea lui Paulescu au fost nopțile și weekend-urile pe care majoritatea le-am petrecut împreună cu dr. Lawrence Nwabudike, un tânăr medic dermatolog din Nigeria, care este foarte preocupat de probleme de etică și moralitate. Discursul său la

aniversarea descoperirii insulinei la București, pe 23-26 mai 1996, este prezentat în anexa 1. Spre disperarea soției mele, medic endocrinolog, care acceptă și susține cu răbdare dedicarea multora dintre orele pe care ar fi trebuit să le acordăm familiei,însă pe le-am petrecut împreună la elaborarea acestei lucrări.

În orice caz, sunt mulțumit că, după mulți ani de muncă, plini de îndoieli, am lărgit cu succes „Dosarul Paulescu" cu câteva date suplimentare, care nu pot fi găsite în lucrările valoroase ale lui Ian Murray, Henry Lestradet, Eric Martin, Ion Pavel, Stefan Milcu, Constantin Bart, C. Angelescu, Rudolph Korec și mulți alții ale căror nume se regăsesc citate la sfârșitul acestei cărți.

Doresc să precizez, că acest dosar rămâne deocamdată incomplet, deoarece datele privind perioada activității sale la Paris nu au fost suficient investigate. Studiul arhivelor Lancereaux, Dastre, Reinyer, precum și al Spitalelor Hotel Dieu și Notre Dame de Perpetuel Secours, unde a lucrat mulți ani Paulescu, ar putea scoate la lumină informații importante cu privire la perioada timpurie a activității sale științifice.

Analizând numeroasele publicații, am ajuns treptat la concluzia că, prin contribuțiile sale substanțiale în domeniul endocrinologiei, diabetologiei și fiziologiei generale, el ar putea fi considerat unul dintre cei mai proeminenți fiziologi ai secolului 20.

Această recunoaștere, deși postumă, ar avea ca efect stimularea tinerilor cercetători amenințați de boala desemnată de noi drept „Sindromul Banting", care este cel al „gloriei rapid făcute", bazat pe principiul machiavelic „scopul scuză mijloacele," la o muncă cinstită.

În acest context parafrazăm cuvintele filosofului francez Andre Malraux:

„Știința mileniului următor fie va fi etică și morală, ori nu va fi deloc".

C. Ionescu-Tîrgovişte

Capitolul 4.

Prologul 2: Certificatul de naștere al insulinei

După o lungă muncă de cercetare experimentală, la 31 august 1921, Paulescu a publicat o lucrare monumentală, în „Archives Internationales de Physiologie", intitulată: „Cercetări privind rolul pancreasului în asimilarea nutrienților" ale cărei concluzii minunate pot fi considerate certificatul de naştere al insulinei. „Înregistrarea" acestui document important s-a făcut la Liege și Paris, sediul revistei internaționale menționate mai sus. Conținutul lui este prezentat în continuare:

„I. Dacă la un animal, cu diabet zaharat indus de ablația

pancreasului, se injectează un extract pancreatic în vena jugulară, observăm:

a) diminuarea și suprimarea temporară a hiperglicemiei, care poate fi înlocuită cu hipoglicemie și o diminuare sau chiar suprimare temporară a glicozuriei;

b) diminuarea considerabilă a ureei din sânge și ureei urinare;

c) diminuarea marcată a cetonemiei și cetonuriei.

II. Efectul extractului pancreatic asupra glicemiei și glicozuriei variază cu intervalul de timp după injectare, începând imediat după injectare, atingând un vârf la aproximativ două ore și cu o durată de 12 ore.

Efectul variază și în funcție de cantitatea de pancreas utilizată pentru prepararea extractului

III. Dacă la un animal normal non-diabetic se injectează un extract pancreatic într-o venă, se observă o scădere marcată a glicemiei, a ureei sangvine și a ureei urinare.

IV. Efecte similare, care influențează în special hiperglicemia diabetică și glicozuria, nu sunt produse de niciuna dintre următoarele soluții:

a) injectarea i.v. a unei soluții saline;

b) injectarea i.v. a unui extract dintr-un alt organ decât pancreasul;

c) sau injectarea intraspinală a unei soluții nucleate de sodiu, care provoacă o criză de febră".

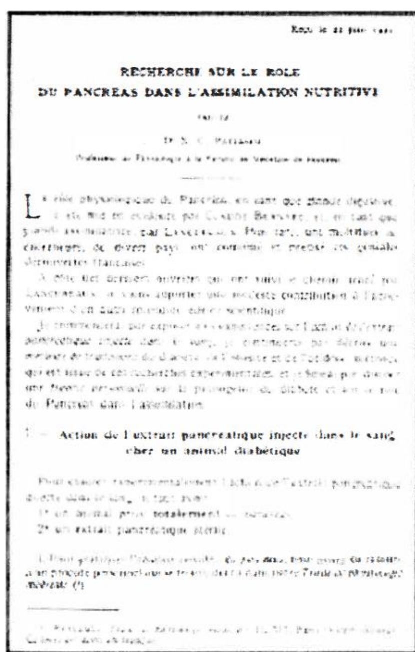
Nu credem, că măcar un singur rând din acest „Certificat" poate fi contestat. Toate caracteristicile de identificare ale hormonului nou-descoperit au fost descrise în mod clar în el, astfel încât să nu existe confuzie.

De fapt, lucrarea lui Paulescu este o capodoperă, care ar fi putut egalată cu greu în secolul XX, mai ales dacă avem în vedere că, la acea vreme, datele pe care le-a prezentat erau cu totul necunoscute anterior.

Ceea ce e surprinzător în această splendidă și cu adevărat Capodoperă este demonstrarea rolului esențial, pe care hormonul descoperit de el și pe care l-a numit „Pancreină", l-a avut nu numai asupra metabolismului glucidic, ci și asupra celui al proteinelor și al lipidelor. Au trecut mai bine de cincizeci de ani până când cercetătorii ar fi luat în considerare aceste observații exacte.

Tot în această fundamentală lucrare, Paulescu descrie toate proprietățile fiziologice ale hormonului, precum și caracteristicile farmacodinamice ale lui, relația farmacologică (doză-efect) și durata de acțiune după administrarea sa intravenoasă.

Lucrarea face și prima mențiune a hipoglicemiei terapeutice, fapt ce va fi confirmat în anul următor (1922) de către Collip, devenind ulterior efectul secundar cel mai important al tratamentului cu insulină.


RECHERCHE SUR LE ROLE
DU PANCREAS DANS L'ASSIMILATION NUTRITIVE

Action de l'extrait pancréatique injecté dans le sang chez un animal diabétique

Prima pagină din lucrarea lui Paulescu din „Archives Internationales de Physiologie”, 31 august 1921

Первая страница из статьи Паулеску из журнала «Международный архив физиологии», 31 августа 1921 г.

The first page is from an article by Paulescu from "International Archives of Physiology," August 31, 1921.

Capitolul 5. Prologul 3: Brevetul lui N. Paulescu asupra pancreinei

PANCREINA

și procesul de producere a acesteia

„Dau acest nume principiului activ descoperit de mine în extractul de pancreas. Vezi: Paulescu: - Recherche sur le role du pancreas dans I'assimilation nutritive, în Archives Internationales de Physiologie, Liege, Vol. WI, p. 85.

Această substanță are proprietăți remarcabile care, atunci când este injectată în sângele unui animal, devenit diabetic prin extirparea pancreasului, produce:

a) o diminuare sau chiar o suprimare tranzitorie a hiperglicemiei și glicozuriei;

b) o scădere a ureei sangvine și urinare;

c) o scădere a acetonei din sânge și urină;

Pentru a izola cât mai mult posibil pancreina de alte proteine, procedez în felul următor:

Respectând o antisepsie atentă, iau o anumită parte din pancreasul proaspăt de la un animal recent sacrificat.

Glanda este bine tocată într-un aparat Broyeur-Latapie și sterilizată în cuptor.

La acest pancreas tocat se adaugă de zece ori greutatea lui în apă distilata, după care se agită de multe ori și se pune într-un răcitor.

După câteva ore, 6-24 h, pancreasul tocat este filtrat printr-o compresă sterilă de tifon dublu, pentru a îndepărta părțile solide foarte voluminoase.

Filtratul, care este tulbure, are o culoare mai mult sau mai puțin trandafirie și la acesta se adaugă acid clorhidric pur – 10 pp 1000 – care aduce un precipitat proteic abundent.

Precipitatul gri se separă cu un filtru steril de tifon și, deoarece lichidul este acid, se neutralizează cu sodă caustică.

Astfel se produce un precipitat proteic nou și abundent. Noul precipitat este separat cu o hârtie Berzelius și sterilizat.

Lichidul filtrat este limpede și transparent, care dă totuși o reacție proteică.

În final, volumul acestui lichid este redus prin evaporare, la o temperatură care nu trebuie să depășească 50°C.

Pentru ca pancreina să fie utilizată în tratamentul diabetului uman, ea trebuie preparată în cantități mari, ceea ce necesită mult capital.

În plus, este absolut necesar ca la realizarea acestui preparat să se respecte măsuri stricte de antisepsie.

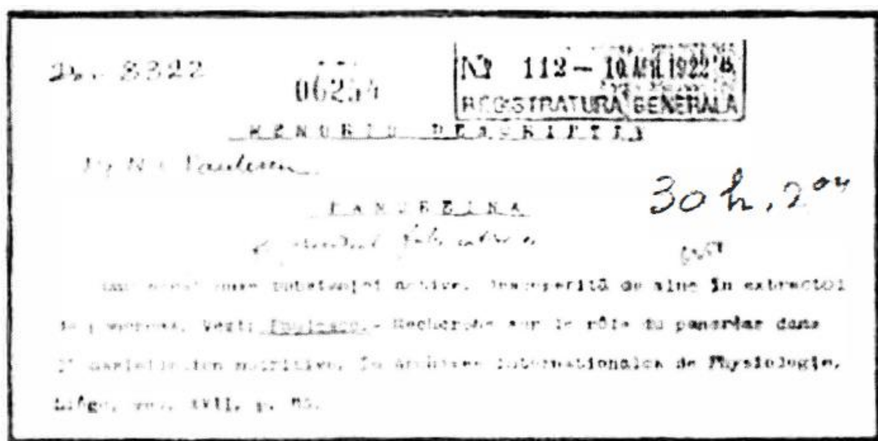
În același timp, toate cerințele fizico-chimice ale procesului trebuie respectate cu atenție în special ca temperatura lichidului să nu depășească 50°C.

Dacă acești pași diverși nu sunt urmați foarte riguros, medicamentul poate deveni fie un focar de infecție provocând astfel un dezastru, fie își pierde efectul fiziologic.

Pentru a asigura îndeplinirea acestei condiții fundamentale de preparare, precum și pentru a menține standardul științific al produsului, am considerat necesară solicitarea unui brevet.

Reclam invenția principiului organic pancreatic care, injectat în sânge, produce o diminuare sau chiar o suprimare tranzitorie a simptomelor diabetului.

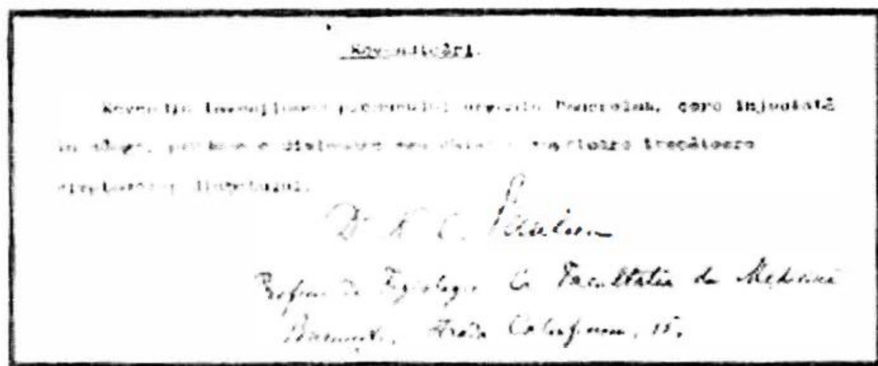
N.C. Paulescu".



№ 112 – 10 APR 1922

REGISTRATURA GENERALĂ

........and the end of the last page.



Acesta e începutul și sfârșitul unei copii a cererii originale de brevet

Это начало и конец копии оригинальной заявки на патент

This is the beginning and end of a copy of the original patent application

Capitolul 6.

Prologul 4

Până la moartea lui Best în 1978, istoriografia canadiană a prezentat o versiune „oficială” a descoperirii insulinei, despre care toată lumea știa că este neadevărată, dar era convenabilă atât pentru ego-ul canadian, cât și pentru liniştea ultimului supraviețuitor al evenimentelor dramatice ale anilor 1921-1923 la Toronto. În 1941, Collip, cel mai valoros și cel mai important membru al grupului din Toronto, avea să spună că:

„Adevărul despre descoperirea insulinei a fost găsit în publicațiile științifice și ar putea apărea după ce vom fi cu toții morți.”

Afirmația s-a dovedit a fi profetică. După The Shogup, care a scris timide încercări de a restabili adevărul despre munca canadienilor în 1982, Michael Bliss a strălucit prin rezultatele la fel de frumoase la câteva dintre evenimentele ce au avut loc în prezentarea lui Paulescu la Toronto în 1921-1923.

El a scos în evidență descoperitorul insulinei, încercând să rămână un „canadian bun”.



Michael Bliss (1941-2017),

Майкл Блисс (1941–2017)

În mod deliberat, dar total nejustificat, M. Bliss include în descoperirea insulinei atât perioada experimentală, care demonstrează prezența în pancreas a hormonului antidiabetic (din punctul de vedere al canadienilor), cât și stadiul aplicării sale clinice la om. Collip, cercetătorul cel mai respectat de Bliss, într-o scrisoare din 8 ianuarie 1922 face o distincție clară între aceste două evenimente. Referitor la extractul pancreatic, el a afirmat că, chiar dacă acest lucru este inaplicabil la om, „cel puțin a fost adăugată o piatră de temelie în domeniul metabolismului carbohidraților”. Putem observa, că tot el a pus accentul pe cercetarea fundamentală, care demonstrează prezența unui nou hormon de o importanță mai mare decât aplicarea sa clinică. Astfel, cu o mare onestitate, Collip a spus, că activitatea sa de purificare a extractului era pur tehnică și nu depășește capacitatea oricărui bun biochimist. În mod

deosebit aplicarea clinică a insulinei a fost direct legată de implicarea intereselor politice și financiare care le-au umbrit pe cele științifice. Așa se explică lupta amară pentru însuşirea unei mari descoperiri medicale cu o mare semnificaţie atât ştiinţifică, cât şi practică.

Rolul actorilor canadieni și ordinea, în care au apărut ei pe scenă (Banting, Macleod, Best și Collip), au fost complicate și confuze. După prima prezentare a datelor obținute în 1921, pe 25 decembrie, la New Heaven, Banting și-a dat seama, că aplicarea extractului lor nepurificat trebuie făcută cât mai curând posibil. Nu știm cum a obținut el dreptul de a folosi acest extract la un om. Se știe doar, că la începutul anului 1922, Banting a făcut o mare presiune pentru a folosi ca tratament extractul lor pancreatic nepurificat, fabricat de Best, pentru a-l folosi în tratamentul lui Leonard Thompson, un tânăr pacient diabetic, știind foarte bine că acesta va fi principalul argument pentru a-și justifica munca anterioară. Este curios, că Macleod a fost de acord, anticipând probabil eșecul acestei încercări. Într-adevăr, la 11 ianuarie, după primele injecții cu extractul lor, a apărut un abces în timpul nopții, care a dus la interdicția de a continua utilizarea extractului. Este clar, că pentru Banting totul era complet confuz. Aceasta este perioada în care el a fost la un pas să părăsească echipa canadiană, din moment ce rolul său era aproape încheiat. Experimentele sale din 1921 eșuaseră, deoarece extractul în aşa formă era inaplicabil la om.

Cu toate acestea, situația din echipa canadiană din vara anului 1922 s-a schimbat brusc în favoarea lui Banting, deși acesta nu a participat la aplicarea clinică a extractului. Vom discuta mai târziu circumstanțele, care au cauzat schimbarea neașteptată. Totuși anumite lucruri merită menționate aici.

Trebuie să recunoaștem că, fără ideea lui Banting (deși ulterior ea s-a dovedit a fi eronată), problema extractului pancreatic nu ar fi fost pusă în discuție în 1921 la Toronto. Acest lucru se întâmplă în ciuda pregătirii sale științifice îndoielnice și a comportamentului său condamnabil.

Oricum, chiar și cu ajutorul lui Macleod, Banting și Best, nu ar fi produs niciodată niciun extract util la om. Succesul îi aparține în totalitate lui Collip, care a fost inclus în echipă cu scopul precis de a purifica extractul pancreatic. „Creierul" echipei canadiene a fost europeanul Macleod, care, pe baza experienței sale științifice și prin formarea echipei de lucru, a făcut posibilă administrarea extractului pancreatic la om la 22 ianuarie 1922. Viteza lui Collip și hotărârea lui Macleod de a grăbi lucrurile s-au datorat în mare măsură presiunilor continue exercitate de Banting, care a simțit în mod eronat, că purificarea extractului nu era decât o simplă parte a „ideei" lui.

Best a fost spectatorul inocent și dezinvolt prins întâmplător în vârtejul evenimentelor dintre 1921 și 1923. Ar fi rămas total ignorat, dacă

nu ar fi fost bătălia dintre Banting și Macleod. Deoarece era sortit să supraviețuiască celorlalți, el avea să se răzbune mai târziu pe toți membrii grupului canadian în timpul numeroaselor sale discursuri, mai ales după 1965, când va rămâne singurul moștenitor în viață al descoperirii insulinei.

În 1967, după corespondența cu prof. Pavel, Best a pierdut ultima șansă de a reabilita prestigiul științific al grupului din Toronto, când ar fi putut să dea o explicație clară și oficială a „citării greșite" a lucrărilor lui Paulescu în primul lor articol din februarie 1922, și astfel ar fi reușit să evite aproape total ideea citării eronate deliberat. Spre marea lui dezonoare nu a avut curaj să facă asta. Șansa de a modifica sentința de la „crimă premeditată" la „omor din culpă" a fost ratată definitiv.

De fapt, istoria descoperirii insulinei și stadiul punerii în practică a acesteia sunt atât de simple și clare, încât nu este loc decât pentru o singură versiune: Insulina a fost descoperită de N.C. Paulescu în 1921 și a fost pusă în practică clinică de către canadieni, cu echipa condusă de Macleod, datorită extractului purificat de Collip. Întârzierea cu acceptarea acestui adevăr simplu se datorează lipsei de etică științifică și de morală a instituțiilor părtinitoare, precum și intereselor naționale și internaționale. Intenția de a menține un status quo ușor modificat (adăugarea lui Paulescu la echipa canadiană) ne obligă să extindem discuția la subiectul dureros al fraudei științifice, precum și la îndeplinirea unei mari cerințe exprimate cu puțin timp înainte de moarte de către Paulescu:

„*Cer și insist, prin urmare, să se înființeze un tribunal internațional imparțial, care să investigheze frauda științifică similară cu cea care există pentru investigarea fraudelor literare*".



Poate cea mai bună analogie cu calea lungă parcursă de diabetologia modernă o putem găsi în capodopera „Coloana infinitului”de Constantin Brâncuşi (1876-1957) din Târgu-Jiu

Пожалуй, наилучшую аналогию длинному пути, пройденному современной диабетологией можно найти в шедевре великого румынского скульптора.
«Колонна бесконечности» в городе Тыргу-Жиу.
Константин Брынкушь (1876-1957)

Perhaps the best analogy for the long road traveled by modern diabetology can be found in the masterpiece of this great Romanian sculptor.
"Infinity Column" in the city of Târgu-Giu.
Constantin Bryncushi (1876-1957)

PARTEA A DOUA

PRELUDIUL

DESCOPERIRII INSULINEI

Capitolul 7.
Prezentare generală a perioadei pre-insulinice

În istoria modernă a diabetului zaharat, care a fost îndelung dezbătută de mulți autori [5, 22, 24, 56, 61, 64, 65, 68-70, 78, 79-84, 87, 96-98, 109-116, 126 -130, 133-139, 147-151, 195-205, 208, 209, 212, 213-217, 225, 229, 233, 239] pot fi recunoscute trei perioade distincte:

În prima etapă („pre-descoperirea insulinei”), care ar putea fi gândită drept „etapa clinico-fiziologică”, marcată de personalitatea lui Claude Bernard, s-a pus accentul pe descifrarea mecanismului fiziologic, care guvernează metabolismul intermediar şi în special metabolismul carbohidraților. Până în 1921, Macleod [118], de exemplu, nu s-a putut despărți de conceptul pur „fiziologic” în diabet, creat de Claude Bernard, care punea ficatul și sistemul nervos în centrul atenției. Mulți cercetători talentați au rămas permanent prinși în ochiurile acestui concept [22, 27, 43]. Tot În această etapă s-a stabilit și relația dintre diabet și pancreas.

Istoria reține ca prim-pas aici și descrierea de către Langerhans a „insulițelor” pancreatice formate din celule diferite de țesut acinar. Deoarece nu există nicio referire la o posibilă relație a acestor celule cu diabetul, plasarea lor în etapa dată este în mare măsură empiric-artificială. Meritul stabilirii unei legături, chiar şi dacă doar ipotetic, aparține cercetătorilor francezi Laguesse din Lyon și Hedon din Montpellier. Cea mai importantă contribuție a etapei îi aparține ilustrului clinician și patolog Etienne Lancereaux,care a introdus noţiunea de „diabet pancreatic”, atribuită în mod eronat lui von Mering și Minkowski. Ei au demonstrat doar experimental validitatea relației diabet-pancreas deja stabilită de Lancereaux pe baza observațiilor sale clinice [72, 73, 77, 102, 103, 104, 106, 132].

A doua etapă a fost cea,propriu-zis, a descoperirii insulinei. Argumentele în sprijinul existenței unui hormon antidiabetic ar fi fost avansate de mai mulți cercetători despre care vom discuta mai târziu. Printre aceştia se numără Zuelzer, Gley, Hedon, Scott, Murlin și Kleiner [71, 72, 73, 77, 92-95, 141-146, 226-228, 241-243]. N.C.Paulescu, fiziologul român a fost cel care a demonstrat clar existența în pancreas a unui hormon antidiabetic (numit Pancreină) [157-194]. Deși s-au făcut eforturi pentru a sustrage acest adevăr, prioritatea lui Paulescu în această descoperire epocală este dincolo de orice îndoială. Pe baza unei serii de experimente descrise sistematic, cu aproximativ un an înaintea lui Banting și Best, într-un manual de fiziologie [176] și în două reviste internaționale de mare circulație [177-181], el a publicat date, care au demonstrat indubitabil prezența secreției endocrine a pancreasului, pe care o considera chiar în acel moment cheia tratamentului în diabetul zaharat [176].

A treia etapă („post-descoperirea” insulinei), este cea a aplicării clinice a extractului pancreatic și care conține hormonul antidiabetic

purificat de Collip în laboratoarele de la Universitatea Toronto [46-55].Ea a fost caracterizată prin utilizarea clinică la insistențele lui Banting în februarie 1922 sub îndrumarea lui Macleod și cu sprijinul lui Best [35]. La o sută și trei ani de la descoperirea insulinei și aplicarea ei terapeutică rapidă, ne aflăm și astăzi într-o a patra etapă și nu vom trece dincolo de ea decât atunci când cineva, undeva, la un moment dat, va vindeca cu succes grupul de boli cuprinse în „Sindromul diabetic”. Cei peste mai mult de 500 de milioane de diabetici despre care se crede că există astăzi în lume, așteaptă cu multă speranţă acest moment. Convingerea noastră este că așteptarea ar fi binevenită, iar elaborarea remediului pentru vindecarea diabetului va fi una dificilă.

Descoperirea insulinei din 1921, precum și prima aplicare terapeutică a „extractului pancreatic al lui Colllip”, făcută în 1922 au fost adesea etichetate drept „izolarea insulinei”, ceea ce nu este deloc adevărat. Atât Paulescu, cât și Collip obținuseră un extract pancreatic inițial lichid, ulterior sub formă de pulbere care, injectat la un animal sau la un pacient diabetic era capabil să atenueze simptomele clinice și biochimice ale bolii. Ei nu aveau de unde să știe ce conține acest extract. Abia în 1926, după ce John Jacob Abel (1857-1939) [1] a reușit să cristalizeze extractul pancreatic, s-a putut vorbi de „izolarea” insulinei, deși acest izolat conținea multe alte molecule de proteine atât hormonale, cât și nehormonale. Abia după ce Sanger în 1953 [220, 221] a descifrat structura insulinei cu cele două lanțuri ale sale, s-a putut vorbi cu adevărat de „izolare”. Într-adevăr, insulina a fost prima moleculă proteică, care a avut structura aminoacizilor determinată și a constituit o premieră mondială la acea vreme. În cele din urmă, în 1960 S. Berson și R. Yalow [28] au realizat primul radioimunotest al insulinei, deschizând astfel un nou orizont în înțelegerea acestei „boli misterioase”.

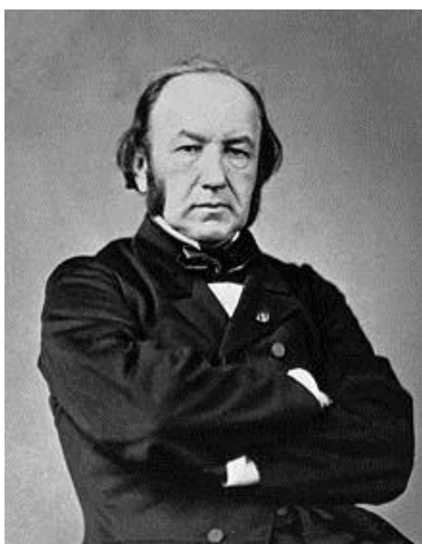
Dacă ne uităm cu atenție la scurta serie de etape, vom descoperi, că primele trei au avut loc aproape exclusiv în Europa. Chiar și după Primul Război Mondial Parisul, Berlinul și Londra au continuat să domine scena științei medicale. Este interesant de observat, că primul Premiu Nobel pentru medicină, câștigat de America de Nord, a fost prin europeanul Alexis Carrel în 1912 (pentru munca sa în chirurgia cardiovasculară). Următorul a fost obținut în 1923 pe seama lui Paulescu. Abia după 1933, SUA au devenit un teren fertil pentru cercetarea medicală. Acesta a fost rezultatul efectelor dezastruoase ale celor două războaie mondiale asupra Europei. Deși SUA erau implicate activ în aceste evenimente tragice, ele totuși au fost scutite de efectele distructive ale teatrului de război, care se întindea de la Atlantic până la Ural. S-ar putea spune chiar, că cele două războaie mondiale au oferit SUA numeroase oportunități de dezvoltare economică și financiară, acestea din urmă făcându-le capabile să-și permită costuri considerabile în cercetarea medicală.

Capitolul 8.

Claude Bernard (1813-1878)

Claude Bernard este considerat pe bună dreptate cel mai mare fiziolog al secolului XIX. „Introduction a l'etude du medicine experimentale”, publicată în 1865, este un semn de hotar în ştiinţele fiziologice. El a avut o contribuție remarcabilă la perceperea homeostaziei glicemice, descriind valorile normale ale pragului renal pentru glicozurie (170-180 mg/dl), funcția glicogenă a ficatului și reglarea centrală a glicemiei (sugerată de celebra sa „puncție diabetică” – stimularea ventriculului IV cerebral, urmată de glicozurie). Ultimul experiment a stat la baza teoriei „angioneurotice” a diabetului. („Diabetul nervos” mai era încă un subiect discutat la sfârșitul secolului al XIX-lea de Thiroloix în Franța și Pfluger în Germania).

Este demn de remarcat faptul că, încă de la mijlocul secolului trecut, Claude Bernard testase ipoteza „pancreatică” a diabetului zaharat, adesea invocată de mulți cercetători ca fiind cauză a bolii. În acest scop, Bernard a secționat canalele pancreatice și le-a injectat cu parafină pentru a bloca toate secrețiile. Acest lucru a cauzat atrofia profundă a glandei, care nu a provocat diabet, originea pancreatică a bolii fiind considerată dubitabilă.



Claude Bernard

Клод Бернар

Viziunea „antipancreatică” asupra etiopatogeniei diabetului era susținută aparent de funcția glicogenă a ficatului, îndreptând astfel atenția spre acest organ. Potrivit raportului lui Paulescu, cu puțin timp înainte de

moartea sa, Claude Bernard a acceptat să-l ajute pe Lancereaux să demonstreze experimental „ipoteza pancreatică a diabetului”, decurgând din observațiile sale clinice și anatomopatologice.

Capitolul 9.

Paul Langerhans (1847-1888)

În teza sa de doctorat „Contribuție la anatomia microscopică a pancreasului” din 1869 (anul în care s-a născut Paulescu), Langerhans a descris caracteristicile specifice „insulițelor”, care sunt diferite de țesutul acinar. El a trebuit să recunoască, că „nu vede niciun rol posibil” pentru ele din punct de vedere fiziologic. Doar 24 de ani mai târziu, Gustave-Édouard Laguesse (1861-¬1927) a generat o ipoteză asupra relației lor potențiale cu presupusa secreție internă a pancreasului. În 1893, el a numit aceste structuri „Insule Langerhans”.



Paul Langerhans

Пауль Лангерганс

Este o ironie a sorții că Langerhans, care nu a avut nimic de-a face cu diabetul în timpul scurtei sale vieți, a devenit un nume de răsunet în diabetologie.

Istoria descoperirii lui Langerhans ne determină să medităm asupra paternității unei descoperiri. O descoperire a lui Paul Langerhans, similară cu cea a lui Paulescu, rămâne permanentă și incontestabilă.



Gustave-Édouard Laguesse (1861-1927)

Г.Е. Лагес(1861-1927)

După el, orice observații asupra pancreasului nu au făcut altceva decât să confirme munca altor savanţi, indiferent dacă au fost conștienți sau nu de efortul depus anterior. Lui Laguesse nu i-a trecut prin cap să-și însuşească meritul descoperirii lui Langerhans, deși el a fost cel care a utilizat această descoperire mult mai târziu.

Am menționat faptul pentru că, ulterior, N.C. Paulescu a descoperit secreția endocrină pancreatică,carea avea să fie confirmată la scurt timp de către Collip, Banting, Best și Macleod, dar care și-au însușit meritul asupra ceea ce nu le aparținea.

Capitolul 10.

Etienne Lancereaux (1829-1910)

Punctul de cotitură decisiv în istoria diabetului a fost marcat de demonstrarea clinică și patologică a originii lui pancreatice de către cel mai mare clinician al vremii, Etienne Lancereaux. În 1877 [104] Lancereaux a prezentat două cazuri de diabet cu debut la o vârstă fragedă și cu o progresie rapidă spre moarte, în care a constatat o atrofie severă a pancreasului. El a numit această formă particulară a bolii „diabet pancreatic”, stabilind pentru prima dată o relație cauzală clară și bine susținută între pancreas și diabet. Înainte de această dată, originea diabetului (caracterizat de Morgagni drept „*morbus in sede incerta locus*”) era considerată legat de rinichi, stomac, ficat sau în urma celebrei „puncții diabetice” a lui Claude Bernard, de creier. Speculațiile cu privire la rolul pancreasului în diabet între 1850 și 1877 sunt numeroase. Cu toate acestea, dovezile nu erau deloc convingătoare, deoarece, la majoritatea pacienților, pancreasul era de dimensiuni și aspect normale la autopsie. Punctul de vedere „anti-pancreatic” a fost întărit exagerat de vocile autoritare ale celor mai de seamă fiziologi ai vremii.

La 6 iunie 1879, în raportul său clinic, Lancereaux a prezentat noi argumente privind eterogenitatea maladiei- **Diabetul nu este o boală, ci un sindrom!**



Étienne Lancereaux

Этьен Лансеро

„*O boală corespunde unei cauze speciale, unui anumit curs, unei leziuni anatomice constante. Dar nimic de genul acesta nu există pentru diabetul zaharat: cauza lui este necunoscută,iar cursul său atât de variabil încât unii pacienți ar putea trăi 40 de ani și mai mult, în timp ce alții mor după doar 2 sau 3 ani; leziunile sunt atât de numeroase și variate încât prof. Jaccoud a spus că acestea sunt doar coincidențe*”.

În 1883 și 1888 (anul în care Paulescu a ajuns la Paris), Lancereaux a publicat argumente suplimentare în sprijinul diferențelor existente între „diabetul slab” (diabet pancreatic) și „*diabetul gras*” (diabet zaharat tip 2).

„*Pe scurt, diabetul zaharat, cunoscut ca atare astăzi, nu este o boală, ci o colecție de diferite entități patologice. Dintre acestea, una se caracterizează prin debut brusc, manifestări clinice elocvente și, mai ales, prin pierderea în greutate și leziunile pancreatice însoțitoare: acest tip este numit de noi* ***diabet slab*** *sau* ***diabet pancreatic****.*

În afară de acest tip, descriem o altă formă, de asemenea, foarte caracteristică. Aceasta este mult mai frecventă decât prima, adesea moștenită, și însoțită la început de obezitate, care nu prezintă leziuni pancreatice. Simptomele sale sunt puține, progresia sa este lentă și cronică;este mai degrabă un sindrom asociat adesea cu alte circumstanțe morbide. Numim acest tip de diabet ***gras*** *sau* ***diabet constituțional****” (tipul 2 de diabet zaharat).*

În 1912 Paulescu va scrie:

„*Lancereaux a fost primul care în 1877, pe baza multor observații, a recunoscut o relație cauză-efect între diabet și unele modificări severe ale pancreasului. El a numit această boală* ***diabet pancreatic****.*

La 12 ani de la prima comunicare și la un an de la ultima, pe baza datelor stabilite de acest clinician, doi fiziologi, von Mering și Minkowski, au reușit să exterpeze pancreasul la câini, inducând în mod experimental diabetul deja cunoscut la om”.

Trebuie să admitem însă, că noul concept privind originea pancreatică a diabetului a avut o circulație doar limitată. Originea sa non-pancreatică, susținută printre altele de Claude Bernard, a fost conceptul „oficial” al vremii. În 1920, Paulescu relatează discuția dintre acești doi giganți ai științei medicale, Lancereaux și Claude Bernard, în care primul îl convingea pe marele fiziolog să abordeze experimental „originea pancreatică a diabetului”. Din păcate, la scurt timp după discuția lor, Claude Bernard a trecut în neființă, „*împiedicând astfel știința medicală franceză să facă o realizare incomparabilă şi epocală*” [176].

Capitolul 11.
Joseph von Mering (1849-1908) și Oskar Minkowski (1858-1931)

În 1889, von Mering și Minkowski au raportat, că pancreatectomia totală la câini a fost urmată de semne clinice de diabet. Astfel, „diabetul pancreatic”, descris de Lancereaux, a fost pe deplin confirmat. Aceasta a dat un puternic impuls cercetării experimentale privind secreția internă a organismului.

Este interesant de observat, că prima ablație pancreatică, realizată de Minkowski și von Mering a fost menită să clarifice influența acestei glande asupra absorbției de grăsime intestinală. Din întâmplare, Minkowski (format în Clinica celebrului diabetolog Bernhard Naunyn) a observat la acest câine semne clinice ale diabetului zaharat și prezența glucozei în urină. După cum spunea Rolf Luft în 1989 [117], diabetul după pancreatectomie este o ilustrare a serendipității (capacitatea de a căuta un lucru și de a încheia prin a descoperi altul). Este evident că nici von Mering, nici Minkowski nu au avut în vedere posibilitatea ca diabetul să apară după ablația pancreasului.

În opinia noastră, după Lancereaux, Minkowski (și prin extensie von Mering) au prezentat prima dovadă experimentală privind „originea pancreatică a diabetului”. Datele lor au întărit suspiciunea, că pancreasul produce o substanță indispensabilă metabolismului glucozei în organism, iar lipsa acesteia provoacă boala.



Oskar Minkowski

О. Миньковский

În timp ce von Mering și Minkowski și-au publicat în 1889 datele despre „diabetul experimental”, un fiziolog francez din Montpellierr, Emmanuel Hédon, a reușit să-l inducă după ablația totală a pancreasului la câini. În 1890, printr-o circulație încrucișată între un câine normal și un alt câine diabetic, a observat că nivelul glicemiei la câinele bolnav scade semnificativ.

În 1892 E. Hédon a efectuat ablația pancreasului în două etape: în prima el a îndepărtat corpul și coada pancreasului, păstrând doar porțiunea minoră a acestui organ, numit procesus uncinatus, care are propria legătură vasculară, împingându-l pe sub piele. Această „autogrefă” a prevenit apariția bolii. După câteva săptămâni, ablația acestei bucăți de pancreas rămase a fost urmată în curând de primele simptome. În cele din urmă, în încercarea de a dovedi existența secreției interne a pancreasului, s-a făcut o circulație încrucișată introducând sânge de câine normal la un câine, devenit diabetic prin pancreatectomie şi,ca urmare, glicemia de la câinele diabetic a devenit semnificativ scăzută.



Joseph von Mering

Дж. Фон Меринг

În nordul Franței, la Lille, în 1893-1894, anatomistul Édouard Laguesse (1861-1927) a atras atenția cuvenită asupra observațiilor aproape uitate ale lui Paul Langerhans (1847-1888) care sugera în 1869, că celulele

interacinare (pe care le-a denumit „insulițe Langerhans”) formează o glandă cu secreție internă în pancreas.

În 1900, Eugene Opie (1873-1962) a furnizat mai multe date, care arată o posibilă legătură între deteriorarea insulelor Langerhans și apariția diabetului [155].



Emmanuel Hédon (1863-1933)

Эммануэль Гедон (1863–1933)

Potrivit acestor date, s-a considerat, în general, că insulele Langerhans au produs o substanță hormonală, a cărei lipsă este responsabilă de apariția diabetului zaharat. Totuși, așa cum a menționat Paulescu în 1921, originea „nervoasă” sau hepatică era susținută până nu demult de către mulți cercetători. Macleod, de exemplu, înainte de a citi lucrările lui Paulescu din 1921, nu credea în originea pancreatică a acestei boli, considerând că etiologia ei se datorează modificării funcției hepatice. Din acest motiv, el a fost sceptic față de prima propunere a lui Banting privind abordarea experimentală bazată pe presupusa relație între pancreas și diabet.

Între 1893 și 1919 s-au efectuat mai multe lucrări experimentale pentru izolarea secreției interne a pancreasului. Din cauza necunoașterii totale a naturii chimice a hormonului pancreatic ca postulat și a slabei cunoștințe a modificărilor biochimice, care caracterizează „diabetul pancreatic”, precum și a cantității mari de sânge necesare pentru determinarea glicemiei, fără nicio excepție, meritul înaintașilor precum Zuelzer, Hedon, Gley, Scott,

Murlin și Kleiner este indiscutabil, însă,ulterior, ei au renunțat la cercetări, în ciuda rezultatelor încurajatoare observate uneori la animale și chiar la om (vezi tabelul de mai jos).

În 1907-1908, George Ludwig Zuelzer (1870-1949) [241-243] a efectuat câteva experimente folosind extractele pancreatice pe pacienți diabetici, obținând ocazional o îmbunătățire clinică, care a fost susținută de valorile glicemiei. Chiar și glucoza urinară era determinată ocazional. Deși a trăit până în 1954, el nu și-a mai reluat niciodată munca de investigație în acest domeniu.

Cercetări privind secreția internă a pancreasului folosind extractul său după Raportul IDF [87].

• Minkowski (1892)	• Sjoquist (1908)
• Caparelli (1893)	• Zuelzer (1908)
• Hougounena–Doyon (1897)	• Lepine (1909)
• Blumenthal (1898)	• Knowleton&Starling (1911)
• Hédon (1898)	• E.L. Scott (1912)
• Gley (1905)	• Murlin&Kramer (1913)
• Dewitt (1906)	• Clark (1916)
• Rennier&Fraser (1907)	• Kleiner (1919)

În ciuda majorității rezultatelor dezamăgitoare obținute la animale și om și folosind o varietate de proceduri pentru prepararea extractelor pancreatice, a persistat idea, că pancreasul (probabil în insulele Langerhans) produce o secreție internă a cărei lipsă are ca rezultat apariția diabetul zaharat. Mai mult decât atât, ipoteticul hormon antidiabetic era deja numit „insulină” de către Jean de Mayer în 1909 și, aparent, independent de E.A. Schafer în 1916, înainte ca hormonul să fi fost descoperit.

Este demn de remarcat faptul că, fără excepție, protocoalele de lucru folosite de diferiți înaintași s-au bazat fie pe premise teoretice greșite, fie pe o cunoaștere insuficientă a diabetului și a manifestărilor clinice și biochimice ale lui. Observația ar putea fi aplicată la fel şi echipei canadiene, cel puțin pentru munca lor din vara anului 1921, când nu cunoșteau cercetările lui Paulescu. Dacă ar trebui să ținem cont de calitatea datelor prezentate de Banting și Best în prima lor publicație din februarie 1922, aceștea nu ar putea fi incluși printre precursorii descoperirii insulinei, deoarece pe baza datelor demonstrația privind prezența în extractul lor a insulinei din secreția internă a pancreasului era incompletă şi nici suficient susţinută.



George Ludwig Zuelzer (1870-1949)

Г.Л. Зельцер (1870-1949)

Dimpotrivă, începând din 1916 și terminând cu 31 august 1921, în cele trei publicații succesive ale sale, Paulescu a reușit să facă o caracterizare completă și o interpretare corectă a datelor sale experimentale, demonstrând, fără nicio îndoială, prezența în extractul său a secreției interne a pancreasului, numit de el „*pancreină*”.

Capitolul 12.

Precursorii nord-americani: E.L. Scott, J.R. Murlin și I.S. Kleiner

Ernest Lyman Scott (1877-1966)[226-228] în anul universitar 1911-1912, ca tânăr student la Universitatea din Chicago, a fost mișcat de moartea unui coleg de diabet și a decis atunci să aleagă ca disciplină pentru teza sa de doctorat „Cercetarea secreției interne a pancreasului” sub îndrumarea fiziologului Anton Carlson. Baza abordării sale asupra acestui subiect dificil a fost, că sucul pancreatic posedă enzime proteolitice puternice, care erau capabile să distrugă secreția pancreatică endocrină despre care se credea a fi de natură proteică. Pentru a opri producerea acestui suc,s-a a încercat o ligatură a ductului pancreatic. Această tehnică apărută de curând era dificilă și chiar imposibilă uneori de realizat. El știa de munca lui Zuelzer și a adoptat tehnica acestuia din urmă pentru extracția „principiului activ”,

folosind alcoolul ca solvent, precum și diferite procedee de filtrare. Cu extractul pancreatic astfel produs, Scott a obținut rezultate încurajatoare pe patru câini afectaţi, fără a avea dovada biochimică a efectului său antidiabetic, bazându-şi concluziile doar pe semnele clinice ale animalelor.

Cu toate acestea ele prezintă un real interes: 1. Există o secreție internă a pancreasului, care controlează metabolismul carbohidraților. 2. Folosind metodele potrivite, secreția poate fi extrasă și menținută în stare activă. 3. Această secreţie este uşor distrusă prin oxidare sau prin acţiunea enzimelor pancreatice. 4. Este insolubilă sau aproape insolubilă în alcool tare, dar solubilă în apă acidulată. 5. Eșecul cercetătorilor anteriori de a obține rezultate satisfăcătoare se datorează faptului, că aceștia nu au putut preveni oxidarea sau efectele enzimelor oxidante. Primele două concluzii sunt corecte, iar ultimele trei sunt greșite. În continuare, se pare că, la sugestia consultantului său științific, Scott a adăugat o serie de comentarii pesimiste, afirmând, că rezultatele sale nu au putut demonstra ideea,precum că efectul obținut se datorează secreției interne a pancreasului prezent în extract. Acestea ar fi putut fi cauzate de febră, care era aproape întotdeauna înregistrată la aceste animale sau de un efect toxic capabil să scadă utilizarea periferică a extractului pancreatic. În 1912 și 1913 Scott a publicat două articole scurte despre procedura de obținere a extractului și efectele acestuia [226, 227] după care a renunțat la această linie de cercetare în ciuda încurajării primite de la Carlson.



E. L. Scott

Э.Л. Скотт

Din lucrarea lui Bliss [35] știm, că Scott a fost prezent la comunicarea lui Macleod, Banting și Best la 30 decembrie 1921, la New Haven. Din relatările lui Paulescu aflăm că, la 5 noiembrie 1921, Scott i-a trimis o scrisoare de felicitare pentru rezultatele valoroase pe care le publicase în „*Archives Internationales de Physiologie*”. Este imposibil de crezut, că Scott nu a adus în discuție datele mai convingătoare și mai complete prezente în lucrările lui Paulescu, pentru care îl felicitase călduros. V. Trifu [235] precizează, că E.L. Scott îi propusese lui Paulescu brevetarea în comun a acestei lucrări și aplicarea rezultatelor ei în Statele Unite. Acest lucru ar putea fi confirmat de corespondența din arhivele lui Scott,dar la care încă nu avem acces. În 1923 el ar fi publicat un articol final [228] referitor la prioritatea descoperirii unei substanțe, care are efect asupra metabolismului carbohidraților. Nu știm dacă în acest articol Paulescu este menționat, dar suntem convinși că a regretat profund renunțarea la subiect în 1912 și faptul că, după publicaţia lui Paulescu, nu a mai avut timp suficient pentru a prelua cercetarea. Oricum ar fi, scrisoarea trimisă de Scott lui Paulescu, la 5 noiembrie 1921 demonstrează, că munca sa avea deja efect asupra specialiştilor în domeniu din SUA. După numai două luni, Collip va purifica extractul pancreatic care putea fi utilizat cu succes în tratamentul diabetului zaharat.

La Universitatea din Rochester, în timpul Primului Război Mondial, Murlin și Benjamin Kramer au reușit să obțină un extract de pancreas, care a fost eficient în reducerea glicemiei, dar cu efecte secundare semnificative [140-146]. Din acest motiv, cercetările lor au fost întrerupte până în octombrie 1921 când, citind lucrarea lui Paulescu în „*Archives Internationales de Physiologie*”, au ajuns la conștientizarea erorii pe care au făcut-o renunțând la cercetările din 1916.

Într-o lucrare publicată în 1923 [146], J.R.Murlin mărturisește:

„*Stimularea imediată a reluării acestei cercetări a fost raportarea rezultatelor favorabile obținute de Paulescu, care au fost într-adevăr foarte încurajatoare. El observase, că injectarea i.v. a unui extract pancreatic steril la câinii depancreați a produs o scădere sau chiar o suprimare temporară a hiperglicemiei și a glicozuriei, precum și o reducere a producției și asimilării excesive de uree și corpi cetonici. Efectul apare imediat și atinge maximumul în aproximativ două ore și continuă timp de aproximativ 12 ore. Metoda folosită de Paulescu părea avantajoasă*”.

Efectul asupra lui Murlin al datelor lui Paulescu l-a determinat să-și reia experimentele imediat (chiar îndată, în octombrie), făcând progrese rapide în obținerea unui extract pancreatic eficient.

La sfârșitul lunii mai 1922, Murlin l-a primit pe Banting într-o vizită pentru a-i trata pe unul dintre pacienții săi (pe numele lui Jim Havens). Inițial, Murlin a încercat să producă un extract de pancreas, folosind metoda lui Banting. Acest lucru s-a dovedit a avea efecte toxice puternice. O lună

mai târziu, el a intuit că obținuse un extract de pancreas, care poate fi administrat pe cale orală pentru a evita durerea de la administrarea subcutanată. Întrucât rezultatele au fost negative, Murlin i-a administrat 8 c.c. din extractul său pacientului Havens, în coapsă. Reacția care a urmat (dureri abdominale cu vărsături) a determinat familia să renunțe la acest tratament și să opteze pentru extractul Collip, folosit de Banting din Toronto. El și-a continuat eforturile în așa fel încât rezultatele asupra altor pacienți au fost atât de evidente, încât ziarele din acel oraș anunțau, că Murlin a găsit remediul pentru diabet.



John Raymond Murlin (1874-1960)

Джон Рэймонд Мурлин (1874-1960

În septembrie 1922, J.R. Murlin a contactat laboratoarele Wilson, care făceau parte dintr-o companie farmaceutică, cu scopul de a produce un Glycopiren, denumire pe care el o dăduse acestei substanțe antidiabetice pancreatice. Cunoscând rezultatele obținute de Scott în obținerea unui extract alcoolic pancreatic eficient în reducerea glicemiei, Murlin a încercat să se asocieze cu acesta pentru a obține un brevet înaintea grupului din Toronto. Ideea l-a mulțumit pe Scott, care cunoștea bine opera lui Paulescu și, după cum am stabilit ulterior, îi propusese colaborare. Întrucât timpul era împotriva lor, iar comunicarea intercontinentală făcea dificilă negocierea cu Paulescu, Murlin și Scott au decis să conteste brevetul de invenție propus de

grupul Toronto. În acest scop, se pare că Murlin a plecat la Washington, unde a primit o scurtă audiență. Astfel, grupul Toronto avea să obțină cu mare dificultate un brevet, la 23 ianuarie 1923. Trebuie menționat faptul,că acesta acesta a fost obținut la 8 luni după Brevetul lui Paulescu „Pancreina".

Nu putem închide acest subcapitol fără să menționăm impactul formidabil pe care l-ar fi avut lucrările lui Paulescu asupra lui Scott și Murlin. Este greu de crezut, că echipa canadiană nu a discutat rezultatele românului, ceea ce este destul de ciudat; Macleod [125], precum și Murlin [141], le-au cunoscut foarte bine și le-au citat corect. Acesta este motivul pentru care denaturarea operei lui Paulescu de către Banting și Best în articolul lor din februarie 1922 [9] nu poate fi decât intenționată. Paulescu obținuse rezultate mult mai valoroase decât aveau ei și în situația în care se confruntau cu concurența din partea lui Murlin și Scott pentru brevetul substanței antidiabetice, falsificarea a fost unicul răspuns, deoarece românul era prea departe pentru a proteja lucrarea sa și care a fost rezultatul a 15 ani de muncă.

Israel Simon Kleiner (1885-1966) a început să se intereseze de diabet și extractul pancreatic în timp ce lucra la institutul Rockefeller cu Samuel James Melzer (1851-1920).



Israel Simon Kleiner

И.С. Кляйнер

Cercetările lor au fost îndreptate spre studiul metabolismului carbohidraților la diabetici. Scăderea nivelului de glucoză a fost observată ca fiind mult mai lentă decât la indivizii normali. Ei au observat la fel, că administrarea glucozei, împreună cu o emulsie obținută din extractul pancreatic, a dus la o creștere a vitezei de metabolizare a glucozei la animalele cu diabet zaharat. Cercetările privind eficiența extractului pancreatic la animalele diabetice au început în 1915 [92-95], dar întrerupte de război au fost reluate în 1919. Între timp, în SUA, care au fost mult mai puțin afectate de război, tehnicile pentru determinarea glicemiei se dezvoltaseră considerabil și se puteau obține valori precise cu mai putin de 1 ml sange (față de cei 25 ml folosiți de Paulescu). Aceasta a însemnat, că determinarea glicemiei ar putea fi efectuată mai frecvent și cu mai multă ușurință. Rezultatele cercetărilor au fost publicate la sfârșitul anului 1919 [92, 93]. Extractul era obținut din pancreas proaspăt cu apă distilată rece ca gheața și ușor sărată. După o injectare lentă, i.v. reducerea nivelului de glucoză la câinii diabetici a fost evidentă și uneori depășea 50%. Paralel, s-au făcut experimente pentru a demonstra specificul emulsiei preparate. El a susținut că ar putea îndeplini criteriile necesare pentru demonstrarea existenței unei secreții pancreatice endocrine: efectul antidiabetic al extractului pancreatic. Problema majoră rămasă a fost legată de efectele toxice ale preparatului, care trebuiau rezolvate înainte de a trece la utilizarea lui terapeutică.Se menționează, de asemenea, necesitatea studierii mai multor aspecte legate de purificare, de modul de acțiune și eficiența acestuia – toate considerate ca domenii interesante pentru cercetările viitoare. Cu regret, Kleiner a renunțat la cercetări în 1919, părăsind Institutul Rockefeller. Ceea ce nu i- a reușit lui va fi realizat în anul următor de către Paulescu, fiind primul cercetător, care a demonstrat clar efectele extractului său pancreatic cu detalii, care nu vor fi egalate în toată Europa și America de Nord împreună luate. Bariera pe care nu reușise să o depășească era cea a aplicării extrasului la om, merit care pare a fi al lui Collip în totalitate.

În concluzie, realizările oamenilor de știință interesați de extractele pancreatice, înainte de 1920, dar care au renunțat la cercetări, au făcut astfel descoperirea lui Paulescu cu atât mai semnificativă și mai valoroasă.

PARTEA A TREIA
DESCOPERIREA INSULINEI

Meritul pentru insulină trebuie să fie împărțit

GENEVA. O eroare de traducere, care a trecut neobservată timp de o jumătate de secol, a împiedicat un om de știință român să primească, până în prezent, o parte din aclamațiile internaționale împărtășite de Banting și Best în descoperirea unei substanțe antidiabetice, potrivit Federației Internaționale de Diabet.

Un raport al unui grup de experți recunoaște, că extracția „Pancreinei" a regretatului profesor N.C. Paulescu de la București, a precedat izolarea insulinei de către Frederick Banting și Charles Best în 1921. Raportul oferă un omagiu special pentru lucrarea lui Paulescu.

...Analizând situația, comitetul a rezumat:

„***Nu există nicio îndoială că Paulescu, la fel ca și Banting și Best, a obținut un extract pancreatic, care conținea insulină și că pancreina și insulina prezente în extractele brute, în care a fost găsit hormonul pentru prima dată, sunt una și aceeași substanță.***"

*Extras din „**Medical News-Tribune**" nr. 38, septembrie 1971*

N.C. Paulescu și izolarea insulinei: Ian Murray

„Povestea fascinantă a descoperirii insulinei provoacă încă controverse. Povestea nu este doar fascinantă, ea este lungă, datând cel puțin de până la cercetările lui von Mering și Minkowski și de-a lungul cursului ei au existat critici continue". „...Discuția era centrată aproape exclusiv pe munca lui Banting, Best și a asociaților din Toronto. O recunoaștere insuficientă i-a fost acordată lui Paulescu, distinsul om de știință român, care, la momentul în care echipa din Toronto își începea cercetările, reușise deja să extragă hormonul antidiabetic din pancreas și să-i demonstreze eficacitatea în reducerea hiperglicemiei la câinii diabetici."

„Harvey Cushing, care a descris rezultatele lui Paulescu şi în studierea hipofizei drept „de departe cea mai importantă contribuție la acest subiect", și-a adoptat metoda în munca de pionier în neurochirurgie, care l-a făcut celebru.

Paulescu, recunoscut acum ca un fiziolog experimentat cu abilități excepționale, și-a îndreptat mai apoi atenția spre problemele diabetului, o temă care îi trezise interesul în timp ce lucra cu Lancereaux".

„În 1916 descoperise, că un extract apos, injectat la un câine diabetic, ameliorează imediat, chiar dacă temporar, simptomele, dar în acest moment munca lui a fost întreruptă de război. Când și-a putut relua cercetările în 1920, experimentele ulterioare au confirmat rapid această descoperire. Rezultatele sale, publicate în august 1921, s-au dovedit convingătoare: el reușind să izoleze hormonul antidiabetic al pancreasului și să demonstreze

acțiunea acestuia în scăderea zahărului din sânge atât la câinii diabetici, cât și la câinii normali”.

Paulescu și-a rezumat rezultatele după cum urmează: „***1. Injectarea intravenoasă a extractului pancreatic la un câine diabetic depancreat determină diminuarea sau suprimarea temporară a hiperglicemiei și diminuarea sau suprimarea similară a glicozuriei. Se remarcă, de asemenea, o scădere a acetonemiei și acetonuriei cu, în plus, o scădere considerabilă a ureei în sânge și urină. 2. Efectul asupra hiperglicemiei și glicozuriei variază odată cu trecerea timpului după injectare***”.

„Când toate circumstanțele sunt revizuite, pare ironic că Paulescu, cu toată experiența lui, ar putea fi pus în pericol de uitare, în timp ce tânărul și neexperimentatul Banting este amintit ca și cum de unul singur ar fit responsabil pentru descoperirea insulinei. Cu toate acestea, după o experiență cu beneficiile insulinei timp de aproape jumătate de secol, acum a sosit cu siguranță momentul să renunțăm la controverse și, amintindu-ne de aforismul lui Pasteur, „Pentru a avea fructele, trebuie mai întâi cultivat pomul”, să acordăm recunoaștere legitimă tuturor numeroșilor savanți din mai multe țări de-a lungul a mai multor ani, care au făcut posibilă „descoperirea insulinei”.

[Extrase din *J. Hist. Med., April 1971*]

Capitolul 13.

N.C. Paulescu. Schiță biografică

N.C.Paulescu s-a nascut la Bucuresti la 8 noiembrie (stil vechi 30 octombrie) 1869. Era cunoscut încă din primii ani de liceu (a studiat la Liceul Mihai Viteazu din Bucuresti) pentru inteligența sa excepțională. A studiat, printre altele, latina și greaca, ceea ce i-a permis să citească lucrările filozofice ale lui Platon și Aristotel în original, precum și unele scrieri latine. Franceza avea să devină o a doua limbă de creaţie și el își scrie majoritatea lucrărilor sale în franceză. Talentul său pentru desen, care se manifesta chiar și la aceste momente, i-a fost de folos în realizarea unor diagrame histologice sau anatomice pentru a-și ilustra lucrările. Cânta bine la orgă și la pian și era foarte înclinat spre filozofie și toate disciplinele umanistice. Aspectul umanist al personalității sale va face obiectul unei examinări mai atente în continuare.

După absolvirea liceului, Paulescu pleacă la Paris în toamna anului 1888, unde se înscrie la Facultatea de Medicină. După trei ani de muncă asiduă, în 1891, a devenit unul dintre candidații de top la concursul pentru postul de extern. Acest lucru l-a calificat pentru a obține un post medical în personalul Spitalului Hotel Dieu, condus pe atunci de profesorul E.

Lancereaux, unul dintre cei mai mari clinicieni ai vremii și președinte al Academiei de Medicină din Paris.



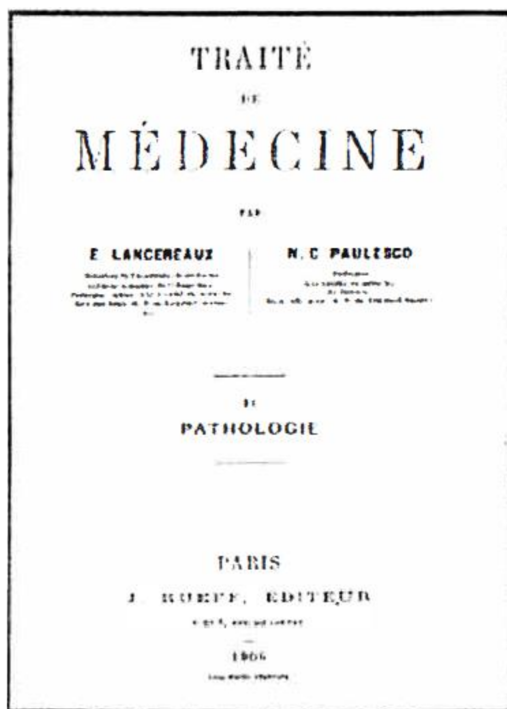
Étienne Lancereaux și Nicolae C. Paulescu

Этьен Лансеро и Николае К. Паулеску

Deja din primii ani de muncă, Paulescu a intrat în atenția lui Lancereaux și, ca urmare, s-a format o relație, care i-a permis să beneficieze de experiența marelui clinician, în timp ce Lancereaux, la rândul său, avea să beneficieze de capacitatea de muncă și inteligența de excepţie a tânărului român. Aceasta ar avea ca rezultat, în final, lucrarea monumentală de aproape 4000 de pagini „*Manualul de medicină Lancereaux-Paulescu*”. Intuiția lui Lancereaux despre valoarea excepțională a lui Paulescu s-ar exprima prin acceptarea acestuia din urmă ca șef al serviciilor medicale în Notre Dame du Perpetuel-Secours, unde el se transferă în 1894. În acest post, Paulescu desfășoară o activitate clinică complexă și prolifică, care includea îngrijirea pacienților, selectarea și analiza unei cantități imense de material clinic și patologic, precum și cercetarea. Acest lucru i-a câștigat admirația personalului din spital. Marea sa putere de observație, precum și capacitatea de analiză, cuplată cu o voință de fier, i-a permis, în ciuda cadrului fragil, să realizeze un salt în 12 ani la Paris, care nu a putut fi egalat de nici unul din semenii săi. În calitate de secretar al „*Journal du Medicine Interne*”, a putut să se documenteze și să fie la curent cu toate noile tendințe din știința medicală a vremii.

Simțul datoriei față de țara sa, pe care a iubit-o cu pasiune și fără rezerve, l-a făcut să respingă ofertele primite la Paris de la departamentul lui Lancereaux, precum și alte oferte venite din Elveția și Statele Unite. Astfel în 1900, el este numit titular al Catedrei de fiziologie, pe care a înființat-o la București și a condus-o timp de 30 de ani până la moartea sa, ca urmare a unei mari suferințe, la 19 iulie 1931.

Treizeci de generații de medici au putut beneficia de abilitățile sale educaționale, care i-au câștigat o reputație pe scena europeană neegalată de niciunul dintre compatrioții săi. A participat activ la reorganizarea învățământului medical, pe care l-a orientat spre modelul francez, deoarece la acea vreme aceasta era cea mai bună școală din lume. Blând, dar cu o minuțiozitate fără rezerve a făcut ca examenul de fiziologie să fie cel mai mare obstacol pentru studenții din anul I. N.C. Paulescu a câștigat respectul și admirația studenților din anul II, deoarece se alia cu ei ori de câte ori erau nevoiți să se confrunte cu personalul didactic corupt.


TRAITÉ

MÉDECINE

E. LANCEREAUX | N. C. PAULESCO

PATHOLOGIE

PARIS

J. RUEFF, ÉDITEUR

1906

Copertă a „Manualului de medicină Lancereaux-Paulescu”, Paris, 1906

Титульный лист «Трактата по медицине Лансеро-Паулеску», Париж, 1906 г.

Title page of Lancereaux-Paulescu's Treatise on Medicine, Paris, 1906.

Paulescu avea puțini prieteni printre semenii săi. Ei nu au înțeles munca lui în laboratorul de fiziologie, unde și-a petrecut cea mai mare parte a activității sale. Sosea zilnic cu un faeton personal la același timp și pleca seara târziu, luând uneori cu el doi sau trei studenți dintre cei dotaţi pe care îi instruia în mod aparte și deosebit.

Reconstituind tendința orientărilor sale din cercetare odată cu publicarea în 1907 a lucrărilor „Manualul de fiziologie" (aproximativ 1000 de pagini editate în scriere manuală), „Hipofiza creierului" (1908) și cele trei volume de „Manual de fiziologie medicală"(primul în 1919 și ultimul în 1921), „Manual de medicină Lanceareaux-Paulescu" în patru volume (primul publicat în 1903 și ultimul în 1930), precum și a altor zeci de lucrări în domeniul medicinei interne, fiziologiei cardiovasculare, renale și endocrine, în special a secreției endocrine pancreatice, ne putem imagina că munca sa enormă a fost neostoită și perseverentă.

Dragostea pentru țară l-a condus la un tip de naționalism ale cărui excese aveau să fie mult exploatate de către dușmanii săi. Instinctele l-au făcut un anticomunist feroce, deoarece a perceput această doctrină din Est ca fiind cea mai mare amenințare și pentru poporul român. Toate temerile lui aveau să fie dureros confirmate de evenimentele tragice, pe care le-a trăit această țară în a doua jumătate a secolului XX.

După acordarea nedreaptă și nejustificată a Premiului Nobel lui Banting și Macleod în 1923, Paulescu a încercat să găsească adevărul despre descoperirea insulinei, dar nu a găsit sprijin nici din partea colegilor săi și nici din partea autorităților din România. La acestea s-a adăugat și refuzul politicos al Academiei Franceze, care a evitat să pledeze cazul Paulescu chiar și cu disponibilitatea dovezilor despre adevăratul descoperitor al insulinei.

A murit plin de amărăciune, dar nu fără a avertiza lumea științifică asupra pericolului pe care îl reprezenta proliferarea atitudinii agresive și imorale în cercetare. Și-a încheiat astfel eseul:

„*Înainte, am crezut și i-am învățat și pe alții, că un om de știință poate lucra cu securitate completă – deoarece eram convins, că datele publicate ale lucrărilor il vor proteja de orice nedreptate. Din păcate, acum sunt obligat să recunosc, că, în acest sens am greșit complet. Dar mi se pare imposibil de suportat un alt viciu, mai urât chiar, acela al plagiatului lucrărilor științifice făcute de un altul. Ar fi dezastruos dacă această practică necinstită ar fi adoptată în cercetare, care trebuie să rămână pură și nepătată, ca și Adevărul pe care îl servește Știința*".

Avertismentul lui Paulescu, neluat în seamă la acea vreme, s-a dovedit a fi profetic. Frauda științifică în prezent este mai răspândită decât se bănuia inițial [101, 115, 210]. În cele din urmă, în Statele Unite ale Americii și în alte țări s-au format „Comitete" și „Comisii" sau alte organisme pentru a împiedica această proliferare a practicilor necinstite din cercetare. În

domeniul eticii medicale s-a demonstrat, că Paulescu avea dreptate, deși părerile sale erau incomode pentru mulți dintre contemporanii săi. Din punctul de vedere al moravurilor creștine aplicate în domeniul științei, Paulescu nu s-a clintit niciodată, deși atitudinea sa „inflexibilă" i-a deranjat pe mulți dintre membrii nedemni ai comunității științifice.

„Renașterea" sa a început în 1969 cu Ian Murray, despre care vom vorbi mai târziu. În numărul din decembrie 1975 al „Archives Internationales Claude Bernard", Phillip Decourt a publicat, sub titlul „A doua scrisoare către prietenii noștri", o frumoasă prezentare a lui Paulescu (vezi anexa 2) din care dăm câteva pasaje:

„În mijlocul minciunilor, în schimbările și legendele istoriei, căutăm să descoperim adevărul pentru că dorim să știm ce s-a întâmplat realmente în trecut și pentru că nu ne place nedreptatea. Am văzut deja, că oamenii de știință sunt adesea victime. Exemplul care urmează este plin de învățăminte. Merită să ne insistăm și să demonstrăm cum, în lipsa scrupulelor, prin publicitate și manipulări, este posibil să câștigi un Premiu Nobel pe nemeritat. Istoria este imorală. Dar totul iese în sfârșit la lumină. În acest caz au fost necesari cincizeci de ani pentru ca adevărul să apară la suprafață.

Spre sfârşitul secolului trecut, un tânăr român, Nicolae Paulescu, a venit la Paris pentru a studia medicina. Inteligent, muncitor, cu pasiune pentru cercetarea științifică, a fost remarcat curând de Lancereaux, al cărui stagiar avea să devină mai apoi. Colaborarea lor a durat mult timp. Împreună,ei vor publica numeroase lucrări și un manual de medicină cu răsunet internaţional.

Calitățile remarcabile ale lui Paulescu au fost atât de recunoscute, încât i s-au oferit catedre de profesor la Paris, Elveția și Statele Unite. A preferat să se întoarcă în Patria sa, unde a fost numit profesor de fiziologie la Universitatea din București, continuându-și cercetările în ciuda condițiilor economice precare ale țării, datorate războiului și ocupației străine.

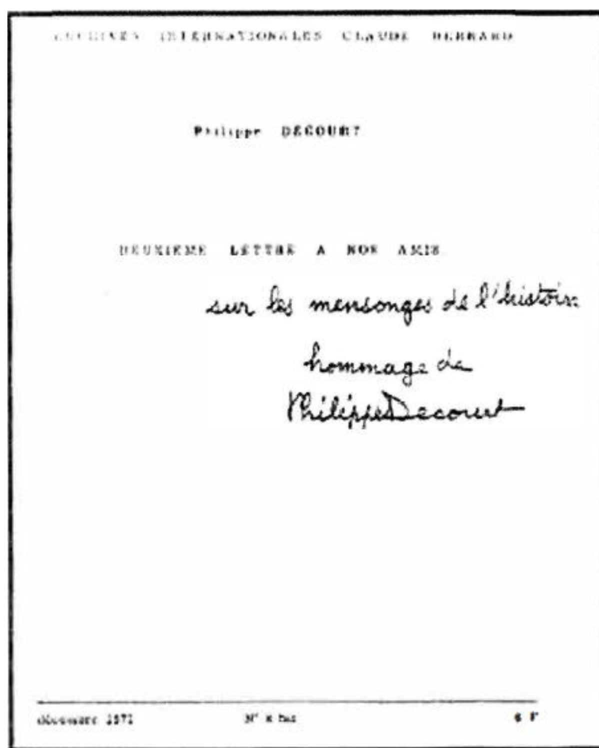
Lancereaux în activitatea sa a susținut în permanenţă „Teoria pancreatică" a diabetului. Treizeci de ani mai târziu, în 1921, Nicolae Paulescu avea să demonstreze de necontestat adevărul acestei teorii, izolând pentru prima dată extractul pancreatic, care suprima tulburările metabolice majore ale diabetului: hiperglicemie, glicozurie, corpi cetonici, a căror prezență indica un „diabet sever", precedând frecvent coma diabetică, care era aproape întotdeauna fatală la acel timp. Extractul pancreatic al lui Paulescu era atât de activ încât putea diminua glicemia până la punctul de a produce accidente hipoglicemice, care au fost descrise pentru prima dată tot de el..."

„...Onorurile atrag după sine și alte onoruri și oferă hoţilor mijloacele materiale care lipsesc celui jefuit. Așa i s-a întâmplat lui Banting care, după

ce a luat Premiul Nobel, a fost numit și Cavaler de Regele Angliei. S-a fondat şi un institut care-i poartă numele. Dar onorurile nu dau talent, și cu atât mai mult, geniu. În ciuda resurselor materiale uriașe de care dispunea, el nu a făcut niciodată descoperiri remarcabile. Poate că aceasta este principala morală şi recompensă a istoriei…"

„…Oricare ar fi cazul, refuzul de a îndrepta o eroare este inadmisibil. Nu este o dezonoare să recunoști o eroare. Este o dezonoare să refuzi dreptatea".

Vom discuta acest lucru mai detaliat în partea intitulată „*Justiția retrospectivă pentru Paulescu*".



ARCHIVES INTERNATIONALES CLAUDE BERNARD

Philippe DECOURT

DEUXIEME LETTRE A NOS AMIS

sur les mensonges de l'histoire

hommage de

Philippe Decourt

Copertă de la Archives Internationale cu treizeci de ani mai târziu, în 1921, Claude Bernard cu Philippe Decourt, au scris de mână „Despre minciunile istorice"

Титульная страница из Archives Internationales тридцать лет спустя после 1921 года где Клод Бернар и Филипп Декур написали от руки «Об исторической лжи».

Title page from Archives Internationales thirty years after 1921 Claude Bernard and Philippe Decourt handwrote „On Historical Lies".

Capitolul 14.

Etapa experimentală premergătoare descoperirii insulinei

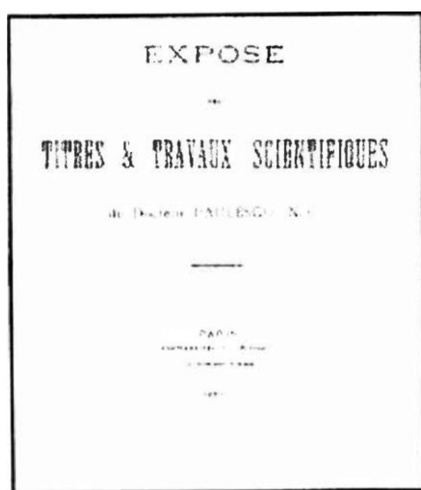
Din lucrările publicate de Paulescu, reiese că încă din 1899 în „Raportul de activitate științifică” el analizase datele clinice și experimentale publicate la această temă (cu un interes deosebit pentru cele ale lui Lancereaux) și ajunsese la propriile sale lucrări – conceptul privind etiopatogenia diabetului zaharat.

Interesul său pentru diabet și extractele pancreatice a fost deja exprimat în următoarea declarație din acest „Raport”:

“ *A. Sur la physiologie du foie et du pancreas, nous avons fait des recherche sous le conseil et la direction de M. Lancereaux. La plupart de ces recherche, etant des experiences de controle, n'ont pas ete publies; elle se trouvent nean moins consignees dans le livre de M. Dastre intitule: Traite des maladie du foie et le pancreas.*

Nous avons en outre, entrepris, en collaboration avec le professeur Dastre, un travail, dont le but est d'izoler et d'etudier le produit actif de la secretion interne de pancreas. Ce travail sera publié prochainement”. („Registrul de activitate al lui Paulescu”, 1899)

Nu știm ce s-a întâmplat cu această lucrare, deoarece perioada șederii lui la Paris nu a fost pe deplin investigată.


EXPOSE

TITRES & TRAVAUX SCIENTIFIQUES

PARIS

Pagină de copertă a „Registrului de titluri și cercetări științifice”, Paris, 1899

Титульный лист «Списка названий и научных исследований», Париж, 1899 г.

Title page of the "List of Titles and Scientific Studies", Paris, 1899.

Datele sale au indicat prezența în pancreas a unei secreții endocrine, ceva deja sugerat de date mult mai vechi de la mai mulți cercetători. Cu o putere de discernământ excepțională și argumente precise, Paulescu a infirmat multe dintre ipotezele avansate de unii autori, care au plasat cauza problemei diabetului fie în ficat, fie în rinichi, fie în sistemul nervos central.

Încă de la început,el susținea, că diabetul pancreatic descris de Lancereaux este un rezultat al unei lipse a secreției interne a pancreasului. Această secreție este necesară atât pentru utilizarea glucozei în ficat (glicogeneză), cât și pentru metabolismul acesteia în țesuturile periferice.

Este interesant, că deja din cuvintele de început ale „Raportului de activitate științifică” Paulescu își exprimase „credo-ul” său:

„*Fiziologia este baza medicinei; după Claude Bernard, fenomenele patologice nu sunt altceva decât fenomene fiziologice aberante; între medicină şi fiziologie există o relaţie strânsă. Acestea sunt motivele pentru care am decis să nu separăm aceste două științe în studiile și cercetările noastre*”.

Trebuie precizat aici faptul, că natura secreției endocrine pancreatice era necunoscută la acel moment. În plus, natura sa proteică părea puțin probabilă. Putea mai degrabă să fie vorba de un compus chimic special, elementar în compoziție, care era totuși foarte activ din punct de vedere biologic. Așa se explică de ce mulți cercetători, folosind tehnicile elaborate pentru obținerea principiului activ, și-au îndreptat eforturile în primă instanță, spre eliminarea substanțelor proteice. Chiar și Paulescu, când și-a descris tehnica de izolare a părții active a extractului pancreatic, pe care a numit-o în brevetul său „*Pancreină*”, a menționat cu nemulțumire că, în timpul procesării, metoda sa de extracție nu a putut elimina toate substanțele proteice. Se credea că singurii hormoni cunoscuți la acea vreme, „*Secretina*” și „*Adrenalina*”, nu sunt de natură proteică. Structurile lor moleculare erau necunoscute la moment. Noțiunea de „secreție internă a pancreasului” era mai ales pe atunci una foarte nebuloasă.

Acesta este motivul încercărilor sale, derulate în Spitalul Bethleem din București, de a trata diabeticii pancreatici depistaţi în speranța, că substanța activă va fi absorbită în intestin și utilizată de organism ca principiu antidiabetic. Din cel de-al treilea volum al „Manualului de medicină Lancereaux-Paulescu”, apărut în 1912 acest demers eșuase. Așadar, s-a întors la laboratorul său, deoarece aceasta era singura modalitate de a arunca puțină lumină asupra etiopatogeniei și a tratamentului noii boli ucigașe.

Cititorul ar trebui să încerce să-și imagineze un copil sau un adolescent cu diabet, ceea ce echivala cu o sentință la o moarte lentă dar sigură, o comă diabetică severă, pe fondul unei stări incredibile de marasm. În fața acestui lucru, medicul acelei epoci nu putea decât să privească, smerit și neputincios la pacientul său ca la un condamnat la moarte. Din narațiunile vremii, se poate concluziona că Paulescu era foarte sensibil la cei care sufereau de

această boală „nemiloasă” în așa fel, încât implicarea sa în lupta împotriva diabetului nu a fost doar „științifică” în sensul strict al cuvântului, dar şi profund „umanistă” și fără echivoc.

Încet-încet, ideea descoperirii unui hormon antidiabetic avea să devină o obsesie care îl urmărea mereu şi pretutindeni Așa se explică de ce îşi părăsea laboratorul târziu, cum a fost chear şi în noaptea de Revelion, în 1917, pentru a se întoarce foarte devreme în dimineața următoare, pe 1 ianuarie,atunci când a înregistrat efectul extractului pancreatic asupra câinelui diabetic, pe care a experimentat mai multe zile în şir. Acest mod de marcare a sărbătorilor mari demonstrează, că scopul lui pământesc era diferit de cel al altora, cărora orice sărbătoare însemna să-și uite grijile zilnice în favoarea unor distracții mai relaxante și mai plăcute în sânul familiei.

Datele exacte ale cercetărilor efectuate de Paulescu în dezvăluirea rolului avut de pancreas și ficat în etiopatogenia diabetului este greu de stabilit. Acest lucru se datorează, în primul rând, faptului, că arhivele sale în care își ținea registrele, caietele, precum și corespondența sa au fost distruse în împrejurări cu tentă politică. Toate documentele rămase au fost păstrate cu mare grijă de dr. V. Trifu, unul dintre elevii săi devotaţi. Supravegheat pentru convingerile sale politice anticomuniste și deja amenințat cu închisoarea, acesta, în urma unui avertisment în noaptea dinaintea unei iminente percheziții din partea poliției de securitate, după încheierea celui de-al Doilea Război Mondial sub ocupația comunistă, a ars, în mare grabă și fără discernământ, toate manuscrisele aflate în grija lui, unele dintre ele conţinând texte, care puteau fi interpretate ca fiind ostile noii ordini politice. Doar cei care au trăit acele vremuri și-ar da seama cât de ușor era să fii pus la închisoare doar pentru un simplu cuvânt negativ și nelalocul lui. Un document, al cărui conținut aparent era inofensiv, ar fi putut însemna închisoare grea şi îndelungată.

Întâmplări din această perioadă au fost povestite de dr. Constantin Angelescu, lector în fiziologie și, totodată, nepotul lui Paulescu. Urma să rămână succesorul moştenirii lui timp de câteva decenii până la moarte în 1990. A reușit să urmărească linia științifică de cercetare a Profesorului, dar nu a putut recupera aproape niciunul dintre documentele de cercetare ale sale.

Capitolul 15.

Date experimentale privind funcția glicogenului hepatic

Prima serie de experimente realizate de Paulescu a fost legată de studiul funcției glicogene a ficatului.

Deși publicațiile sale pe acest subiect au apărut în 1911 în „Annales de Biologie de Paris”, s-ar putea spune că ele au început să apară înainte de 1907, deoarece, în „*Manualul de fiziologie*”, publicat în acel an, se afirmă:

„Atunci când pancreasul nu mai există, ficatul nu mai fixează glucoza sub formă de glicogen”.

Prima descriere completă și actualizată a diabetului apare în volumul 3 din „*Manual de Medicină Lancereaux-Paulescu*” din 1912.

Din capitolul intitulat „Pancreasul” subcapitolul „*Fiziologie*” (p. 925-927) vom prezenta următorul extras:

„Pe lângă rolul jucat de pancreas în procesarea alimentelor pentru absorbția lor, acesta realizează o joncțiune la fel de importantă, prin care participă la prepararea acestor substanțe absorbabile, în special a carbohidraților pentru utilizarea lor.

Lancereaux a fost cel care, în 1877 a scos la lumină această funcție doar suspectată până atunci, descriind o formă de diabet cu pancreasul afectat de un proces morbid. El a intuit, că forma dată de diabet este o consecință a suprimării funcționale a pancreasului și a numit-o ***DIABET PANCREATIC*** *[E. Lancereaux. Taur. Acad. Medicină, 1877, p. 1215].*

Abia doisprezece ani mai târziu, în 1899, doi fiziologi (von Mering și Minkowski), care efectuează ablația totală a pancreasului la câini, obțin o formă de diabet în analogie cu cea a omului și confirmată, în mod experimental, afirmația lui Lancereaux referitoare la concluziile clinice anterioare.

Vom reveni la diabetul pancreatic la om mai târziu (pag. 933). Pentru moment, vom raporta câteva experimente care ajută la elucidarea patogenezei acestui sindrom important, permițându-ne să-l înțelegem mai bine.

Ablația pancreatică totală sau subtotală duce la apariția diabetului sever, care constă în hiperglicemie considerabilă, azoturie și polifagie. Deși mănâncă mult, animalele operate slăbesc rapid și mor în stare de cașexie. Foarte frecvent, vindecarea câmpurilor operatorii este foarte lentă sau nici nu are loc.

Ablația parțială a pancreasului nu duce la diabet, dacă partea rămasă nu are mai puțin de o zecime din greutatea organului. Dacă fragmentul rămas nu atinge această dimensiune, rezultă o glicozurie postprandiala mai mult sau mai puțin abundentă, adică apariția glucozei în urină mai ales după o masă bogată în carbohidrați.

Ligarea și rezecția canalelor excretoare ale pancreasului nu sunt urmate de diabet. Același lucru se întâmplă și după extirparea întregii porțiuni duodenale a organului, dacă porțiunea rămasă în abdomen este suficient de voluminoasă - chiar dacă lipsește în canalele excretoare, ce drenează secrețiile sale în duoden. Astfel, diabetul nu este o consecință a unui defect în fluxul sucului pancreatic în duoden; cu alte cuvinte, nu este o consecință a suprimării secreției exocrine a pancreasului.

Aceste fapte experimentale demonstrează, de asemenea, că leziunile plexurilor nervoase abdominale ocazionate de extirparea pancreasului nu au niciun rol în apariția diabetului, așa cum susțineau unii autori.

Întrebarea este cum o suprimare endocrină a pancreasului provoacă diabetul?

Au fost propuse mai multe ipoteze pentru a răspunde la această întrebare, dar nici una dintre ele nu are o bază solidă și incontestabilă.

Grefarea lui și faptul că ficatul și mușchii animalelor depancreatizate nu mai conțin glicogen ne-au făcut să admitem că, până când nu vom avea date noi, produsele secreției interne a pancreasului acționează asupra zahărului, care este transportat în ficat prin sângele venei porte și duce la unele modificări, ce-i permit să fie mai întâi metabolizat, adică să fie stocat sub formă de glicogen de către ficat, mușchi etc., și ulterior să fie utilizat (consumat) de țesuturi. În lipsa secreţiei endocrine a pancreasului, zahărul din sânge, fiind inasimilabil, nu mai este fixat (în ficat) sub formă de glicogen, nici utilizat de ţesuturi. Se acumulează în sânge (hiperglicemie), producând efecte osmotice (deshidratarea țesuturilor, polidipsie) și fiind inutilizabil (astenie, azoturie și polifagie), se elimină prin urină (glicozurie) ca un corp străin".

„Pentru a plasa mai precis momentul în care Paulescu a ajuns la o convingere fermă a rolului fundamental al pancreasului în homeostazia glicogenului, trebuie să ne referim la o serie de experimente efectuate de el între anii 1903-1911 când a perfecționat tehnica chirurgicală originală totală – ablația pancreatică, asociată uneori cu extirparea unui lob hepatic pentru a studia efectul pancreatectomiei asupra glicogenului hepatic la câinii diabetici [137]".

„*În urma ablației totale a pancreasului, puterea ficatului de a stoca glicogen este redusă considerabil". Mai puțin afectat este glicogenul muscular și total neafectat e glicogenul miocardic. „La câinii pancreatectomizați capacitatea țesuturilor de a stoca glicogen nu se pierde total, ci este doar diminuată. Acesta este un fenomen secundar, care apare ca o consecință și nu ca o cauză a diabetului" [176].*

Capitolul 16.

Manual de fiziologie medicală, 1920

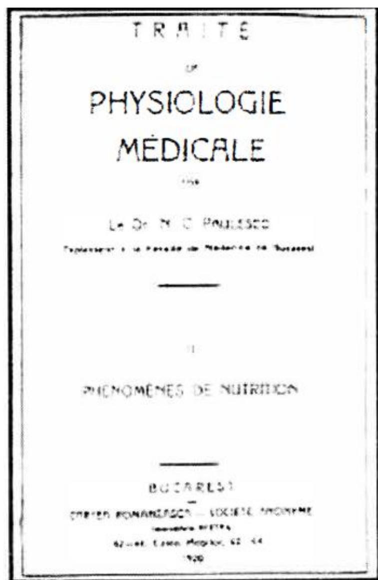
În timpul Primului Război Mondial, Bucureștiul era ocupat de trupe inamice, Universitatea fiind nevoită să își înceteze activitatea, iar laboratorul lui Paulescu de la parterul Facultății de Medicină a fost închis, ceea ce nu-i permitea să-și finalizeze lucrările spre publicare la Paris sau Liege.

În aceste condiții, el s-a retras la domiciliu și a scris, direct în franceză, cele trei volume ale „Manualului de fiziologie medicală". În această lucrare,

au apărut pentru prima dată într-o formă cuprinzătoare principalele date legate de cercetările privind glicogenul hepatic, diabetul experimental, etiopatogenia și efectul extractului pancreatic administrat în tratamentul la câini. De asemenea, în premieră, s-a publicat foarte detaliat tehnica chirurgicală a pancreatectomiei, pe care a aplicat-o în experimentele efectuate de după 1910.

În cele ce urmează, vom încerca să oferim cele mai importante date obținute înainte de 31 decembrie 1916. Nu ne vom referi la lucrări din 1921, care sunt publicațiile, în care descoperirea epocală a secreției pancreatice endocrine a fost anunțată în reviste medicale, dar numai a celor publicate în 1920 în volumul 2 al „Manualului de fiziologie medicală” (volumul 1 a eşit în 1919 și volumul 3 în 1921).

În prima parte a capitolului „Pancreasul asimilator”, subcapitolul „Diabet zaharat” (pag. 307), Paulescu prezintă o sinteză a datelor din literatura de specialitate în lumina rezultatelor sale experimentale, precum și a conceptului propriu asupra etiopatogeniei „*diabetului pancreatic*”.


TRAITE

PHYSIOLOGIE

MÉDICALE

II

PHÉNOMÈNES DE NUTRITION

BUCAREST

Copertă a lucrării lui Paulescu „Manual de fiziologie medicală”, volumul II, 1920

Обложка книги Паулеску «Учебник по медицинской физиологии», том II, 1920 г.

Cover of Paulescu's book „Manual of medical physiology”, volume II, 1920

Tot din această perioadă a fost introdus în medicină noul concept al „funcției de asimilare”, care includea atât ficatul, cât și pancreasul.

După cum vom vedea la sfârșitul acestui capitol, el și-a publicat pentru prima oară datele experimentale referitoare la efectele propriului „extract pancreatic” în ultima secțiune, intitulată „Cercetare personală” (pag. 334).

În continuare, vom prezenta cele mai semnificative momente referitoare la relația complexă dintre pancreas și diabet.

„**Pancreasul**” (pagina 240)

Capitolul 1 descrie morfologia pancreasului (embriologie, anatomie, histologie), fiziologia și metoda de explorare și, în final, sindroamele pancreasului endocrin, menționând în încheiere că „Sindromul diabetului pancreatic va fi studiat împreună cu asimilarea”.

Totuși va fi menționat paragraful de la pagina 242:

“*Între acini, în lobii pancreatici, din loc în loc, se găsesc structuri histologice deosebite – corpusculii Langerhans – de formă ovoidă și de 3 sau 4 ori cât dimensiunea acinilor. Acești corpusculi sunt cultivați dintr-o rețea capilară bogată - printre care se pot găsi celule epiteliale - cu protoplasmă suficient de abundentă, granulară, dispuse în paralel și care nu lasă lumen central în limita zonelor acinare. Aceste formațiuni sunt lipsite de canale excretoare și împreună constituie o glandă cu secreție internă (Laguesse)*”.

De asemenea, vascularizarea și inervația pancreasului, așa cum le cunoaștem în prezent, sunt descrise în subcapitolul 2, intitulat „***Fiziologie***” (p. 243):

„*Pancreasul îndeplinește două funcții:*

cea a unei glande cu secreție externă, producătoare de suc pancreatic (joncțiuni digestive);

și aceea a unei glande cu secreție internă, contribuind la asimilarea glucidelor și, probabil, și a grăsimilor și proteinelor (joncțiunea asimilatoare)”.

Acest capitol descrie numai funcția digestivă.

Mai multe informații cu privire la interrelația complexă dintre pancreas și ficat în asigurarea homeostaziei glucozei sunt oferite în capitolul VIII, intitulat „***Ficatul***” (p. 255).

După prezentarea datelor morfologice, el continuă și se termină la pagina 282 cu secțiunile dedicate fiziologiei, explorării și prezentării sindroamelor hepatice. În discutarea fiziologiei ficatului, se menționează joncțiunea asimilatoare a acestuia (adică substanțele nutritive sunt modificate și devin absorbabile de către țesuturi), despre care se va discuta în capitolul intitulat „***Fenomenul de asimilare***”.

Urmează apoi un scurt capitol de numai 6 pagini (283-288) „***Fenomenul absorbției***”. Din el vom prezenta doar ultimul paragraf, care se referă la absorbția zaharurilor:

“***Carbohidrații*** *din nutrienți (amidon, zahăr, lactoză), în urma efectului de procesare al sucurilor digestive (salivă, suc pancreatic și intestinal), se transformă în monozaharide (glucoză, levuloză, galactoză) și se absorb în această ultimă formă în sânge,unde mai suferă unele modificări în timp ce trec prin pereții intestinului, deoarece sângele conține doar*

glucoză. În timpul absorbției unei mase de glucoză, sângele venei porte conține până la 4 g glucoză per litru, conținutul ei lichidului limfatic totuși nu este mult crescut" (p. 288).

Înainte de a discuta despre pancreasul asimilator, vom face o succintă referire la subcapitolul „**Ficatul asimilator**".

Acesta merită a fi reprodus în întregime, întrucât între p. 345 și p. 353 datele sale personale, la fel de exacte și valoroase ca cele din „**Pancreasul asimilator**", sunt detaliate. Iată câteva pasaje semnificative din acest capitol:

„*Glicogenul este stocat în celulele ficatului. Această fixare pare să fie ajutată de secreția internă a pancreasului*" (pagina 344).

Am afirmat deja, că în 1916 Paulescu ajunsese la concluzia, că funcţia glicogenă a ficatului depinde de „secreţiile interne ale pancreasului" (pag. 344). În capitolul următor în care face referire la reglarea nivelului de glucoză, e se întreabă:

"*Există un regulator neuronal al glicemiei?",,Acest lucru nu se știe exact, deoarece ceea ce este atribuit ficatului aparține cu adevărat pancreasului*".

Cu ocazia acestui studiu s-a descris detaliat funcția de „neoglucogeneză" a ficatului care, conform experimentelor sale, apare ca urmare a transformării proteinelor în zaharuri (glicogen), proces care, conform datelor experimentale, nu par să provină din lipide.

Pentru a afla mai precis momentul în care Paulescu a ajuns la o convingere a rolului fundamental al pancreasului în homeostazia glucozei, trebuie să revenim la o serie de experimente efectuate de acesta între anii 1913-1916 și care l-au determinat să tragă următoarea concluzie precisă:

„În urma ablației pancreatice totale puterea ficatului de a stoca glicogen este redusă considerabil".

„La câinii pancreatectomizați capacitatea țesuturilor de a stoca glicogen nu se pierde total, ci doar diminuează. Acesta este un fenomen secundar, adică o consecință și nu o cauză a diabetului" (pagina 317).

Capitolul IV al acestei opere remarcabile este, probabil, cel mai evoluat și cel mai important din toată lucrarea și se intitulează „***Fenomenele asimilației***" (p. 289). După o prefaţă de 5 pagini, legată de absorbția nutrienților în intestin (proteine, carbohidrați și lipide), Paulescu introduce conceptul de „***Aparat de asimilare***" în medicină. Aici el include pancreasul endocrin, ficatul (prin functia sa glicogenă) și glandele endocrine, care sintetizează hormonii contrareglatori. Acestea sunt tiroida, suprarenalele, hipofiza, epifiza, timusul și splina.

Subcapitolul I: „***Pancreasul asimilator***" este pe departe cel mai important dintre toate și cuprinde nu mai puțin de 47 de pagini! Integral el poate fi citat nu numai pentru datele despre secreția endocrină a pancreasului (discutate în subcapitolul „***Diabetul zaharat***", la care vom reveni), ci și pentru cele referitoare la „***Obezitate***", unde relația acesteia cu „***diabetul***

gras”se discută. Acesta este punctul lui de vedere referitor la forma dată de diabet (p. 331):

„*Printre altele, cel mai frecvent, obezii devin glicozurici, de parcă ambele tulburări (obezitatea și diabetul gras) sunt două faze ale aceluiași proces patologic”(!)*

O interpretare personală și extrem de interesantă asupra patogenezei obezității este legată de alterarea asimilării pancreatice, și despre care se va discuta în continuare. Menționăm doar în treacăt recomandările terapeutice pentru cazurile de diabet gras:

„*...aportul de glucoză trebuie redus – fără a-l elimina din dietă (pâine în cantități mici, puțin cartof, puțin sau deloc zahăr) – și înlocuit cu proteine*”.

În fine, pentru a închide capitolul, Paulescu precizează:

„*Războiul ne-a surprins în timp ce încercam să ne testăm ipoteza asupra rolului pancreasului în asimilare.*

Aici vom prezenta pe scurt câteva dintre experimentele, care indică direcția investigațiilor noastre”(p. 320).

Vom reveni la cel mai important subcapitol care începe la p. 294, intitulat „**Pancreasul asimilator**”. După o scurtă introducere, autorul tratează sindroamele pancreatice, începând cu „**Diabetul**”. Toate aceste 35 de pagini au putut fi reproduse, fără a fi nevoie de corectare, adăugare sau comentariu. Cercetarea personală ocupă mai mult de trei sferturi din tot materialul și duce la următoarea concluzie:

“*Suprimarea funcției de asimilare a pancreasului (secreția internă) este cauza diabetului.*

Aceste fapte experimentale arată că, de asemenea, traumatismele neuronale datorate procesului de extirpare a pancreasului nu au nimic de-a face cu geneza diabetului” (p. 297).

Urmează subcapitolul „*Etiologie*” (p. 297), care include aproape toată informația cunoscută în prezent despre diabetul secundar: afecțiunile pancreatice de origine traumatică (în special hemoragii), pancreatopatiile toxice (însoțite de degenerarea grasă a epiteliului acinar), pancreatita microbiană (în special supurația), neoplazia pancreatică, alterarea aparatului neural, nevrozele denumite „herpetii”, asociate cu „diabet gras”, leziuni arteriale, tulburări ale căilor excretoare, litiază și aplazie pancreatică. În toate aceste cazuri, există o glicozurie mai mult sau mai puțin semnificativă.

În subcapitolul „*Patogenie*” este revizuită critic următoarea ipoteză:

Producția excesivă de glucoză, ca și etiologia diabetului, idee promovată de Chauveau și Kaufmann, care credeau că are loc în ficat, sub efectul stimulării sistemului nervos, a fost astfel demolată de Paulescu:

„*Această construcție, care este total artificială, se prăbușește în fața unui singur fapt experimental, și anume, după ablația pancreasului animalul devine diabetic chiar și atunci când ficatul este încă inervat*”.

Consumul redus de glucoză a fost acceptat de mai mulți autori, printre care Lepin, și care au avansat ideea unei enzime glicolitice în sânge. Pe această ipoteză Paulescu conchide:

"*După cum vom afirma mai târziu, dacă glucoza nu mai este utilizată, aceasta se datorează nu lipsei unei enzime glicolitice în sânge, ci faptului că ea nu mai este asimilabilă. Neconsumul de glucoză este efectul și nu cauza defectului de asimilare, și care de fapt provoacă boala*".

Reducerea capacităţii gliogenezice a ficatului este exclusă de datele experimentale prezentate în capitolul „**Fiziologia ficatului**".

Ipoteza personală asupra defectului de asimilare a substanțelor nutritive este dată în următorul subcapitol, din care prezentăm câteva pasaje: „*Pancreasul – acest organ care este în același timp, digestiv și asimilator, acționează asupra tuturor componentelor nutritive: proteine, carbohidrați și lipide*". Baza acțiunii sale pare să fie ficatul, deoarece abia atunci secreția internă a sa se întâlnește cu substanțele nutritive, care provin din intestin (prin celelalte ramuri ale venelor porte). Pentru a explica efectul pancreasului asupra tuturor celor trei metabolisme, Paulescu avansează ipoteza, conform căreia secreția pancreatică endocrină ar forma un complex glicolipidoproteic pe care l-a numit „plasmina". În lipsa secreţiei pancreatice endocrine, cele trei principii nutritive rămân disociate şi nu mai pot hrăni ţesuturile. Această interpretare este corectă, dacă se ține cont de datele actuale ce arată, că insulina este un hormon care reglează toate metabolismele intermediare. Termenul „*plasmină*" trebuie considerat ca „*interrelația dintre metabolismele asigurate de insulină*".

În plus, complexele glicolipidoproteice, prezente în sânge, au un rol important atât în fiziologie, cât și în fiziopatologie. Oricum ar fi, nu pretindem că Paulescu a descris mecanismul intim al pancreinei (insulinei), care implică receptori speciali. Acestea au fost descrise doar în ultimele câteva decenii. Bliss, [35] în schimb, ignorând interpretarea excepțională pe care o avansează Paulescu pentru mecanismul patogen al diabetului, nu uită să se refere la „*ipoteza plasminei*" în încercarea de a reduce meritul marelui cercetător, spunând că acest mare fiziolog (Paulescu) avea o „*concepție greșită despre diabet*".

În continuare, rolul aparatului neural în diabetul pancreatic (mai ales în cel gras) al diabetului toxic, al adrenalinei (aici menționează datele lui Zuelzer, care utilizează un extract injectabil în prevenirea glicozuriei și care urmează „acoperirea" cu adrenalină a pancreasului), în diabetul fluorizic. Sunt discutate subcapitolele despre simptomatologie, patologie și tratament . Iată ce se relatează despre tratament:

„*Tratamentul diabetului zaharat variază în funcție de tulburările pancreatice, care îl provoacă.*

Ingestia glandei intacte sau administrarea acesteia prin sonda endogastrică a dat rezultate mediocre. Cercetarea noastră experimentală a

demonstrat (vezi mai departe), că injectarea intravenoasă a extractului pancreatic duce la reducerea frecventă a glicozuriei până la zero”.

Coma diabetică (acetonemie sau intoxicație diabetică) se tratează ulterior.

„**1. Pancreasul asimilator** (p. 294)

Am văzut rolul jucat de pancreas – prin secreția sa externă – în digestia substanțelor nutritive.

Însă acest organ îndeplinește – prin secreția sa internă – o a doua funcție, care este independentă de prima. Într-adevăr, el acționează iarăși asupra substanțelor – dar care au fost deja digerate și absorbite, modificându-le cu scopul de a le face asimilabile.

“Această funcție este scoasă la iveală de tulburările, ce apar ca o consecință a suprimării (patologice sau experimentale) a pancreasului și constituie un sindrom special, numit diabet. Diabetul este astfel o insuficiență funcțională a pancreasului asimilator”.

Sindroame pancreatice ale diabetului

„În 1877, Lancereaux a publicat o descoperire majoră de semnificație fiziologică și patologică, care permite înțelegerea rolului pancreasului în procesul foarte obscur de asimilare a nutrienților.

Într-un prim comunicat al Academiei de Medicină (1877), Lancereaux, pe baza a două fapte demonstrate personal (scleroza și litiaza pancreatică, cu atrofie în consecință), afirmă o relație cauză-efect între modificările pancreatice grave și o formă specială de diabet.

Acest diabet, pe care l-a numit slab sau pancreatic, se manifestă cu un „debut relativ brusc și o slăbire considerabilă, însoțit de un apetit necontrolat și o sete intensă, poliurie și glicozurie, care cresc progresiv. Sfârșitul este fatal în doi-trei ani și la autopsie se depistează atrofiea sau, mai frecvent, distrugerea aproape totală a pancreasului.

Lancereaux a împărtășit observațiile sale clinice lui Cl. Bernard, care a decis să le confirme experimental.

Lancereaux spunea despre Profesorul Bernard: „a fost destul de amabil să mă ajute cu sfaturile sale și să-mi pună laboratoarele la dispoziție; ne-a propus să cercetăm acest subiect”. Din păcate, nu după mult timp, acest ilustru fiziolog a murit. Astfel, știința franceză a eșuat o descoperire unicală.

În 1888, Lancereaux a revenit asupra subiectului și a scris un nou comunicat la Academia de Medicină, bazat pe douăzeci de cazuri, dintre care 14 au fost urmărite până la decese .

El a raportat dezvoltarea rapidă a diabetului pancreatic și cauzele obișnuite de deces (comă, tuberculoză și abcese) și a subliniat modificările

distructive profunde ale pancreasului, care sunt condițiile necesare pentru apariția diabetului slab".

În cele din urmă, a stabilit această formă de diabet slab sau pancreatic, pe care îl distinge de diabetul gras sau ereditar și cel nervos. În 1889, 12 ani după primul comunicat al lui Lancereaux și la un an după al doilea, doi fiziologi germani, van Mering și Minkowski, au reușit să extirpeze total pancreasul unui câine și au obținut diabet experimental, confirmând astfel marea descoperire a ilustrului medic francez".

Diabetul experimental

„Extirparea totală a pancreasului este urmată imediat de un diabet manifest și foarte grav.

Acesta este reprezentat de o acumulare considerabilă în sânge de glucoză (hiperglicemie), precum și din unele proteine și produse lipidice imperfect asimilate, care dau naștere glicozuriei, azoturiei și acetonuriei și se manifestă prin polifagie, polidipsie și poliurie.

Deși animalul are un apetit exagerat și mănâncă rapid și în cantități mari, el pierde în greutate progresiv și în curând devine schelet și ajunge să moară de marasm, fiind acoperit cu cruste.

Foarte frecvent rănile de la o operație chirurgicală (laparatomie) supurează, în ciuda tuturor precauțiilor riguroase aseptice. „Oricare ar fi cazul, se vindecă încet și prost".

Ablația parțială a pancreasului nu provoacă diabet, dacă fragmentul rămas este mai mare de o zecime din glandă. Dacă acest fragment nu atinge dimensiunile respective, tulburările nutriționale sunt mai mult sau mai puțin pronunțate, mai ales cu o glicozurie nutrițională (apariția glucozei în urină în urma meselor compuse din carbohidrați).

Experiența denotă încă o dată faptul, că pancreasul nu intervine ca glandă digestivă în geneza diabetului.

Într-adevăr, ligatura cu rezecție a canalelor pancreatice excretoare, precum și obstrucția acestor canale prin injectarea de substanțe coagulante, nu produce glicozurie.

De asemenea, extirparea porțiunii duodenale a organului nu conduce nici ea la diabet.

O dovadă mai clară a fost oferită de Minkowski și Hedon. Acești experimentatori au grefat o porțiune a pancreasului subcutanat, au îndepărtat restul glandei iar diabetul nu a apărut. Cu toate acestea, sindromul apare doar atunci când grefa este îndepărtată.

Aceste fapte experimentale demonstrează, în același timp, că traumatismele neuronale produse în timpul extirpării pancreasului nu au nimic comun cu geneza diabetului".

În cele din urmă, la pagina 312 urmează un capitol de cincisprezece pagini, intitulat „**Cercetare personală**”. Din el vom prezenta cele mai semnificative părți ale experimentelor sale, care au fost efectuate pe o perioadă de peste douăzeci de ani. Datele personale sunt prezentate în subcapitolele intitulate:

Glicogenul în diabetul prin ablație pancreatică (p. 312);

Influența glicogenului diabetic (p. 318);

Injectarea extractului pancreatic într-o venă periferică (p. 328).

În primul dintre aceste subcapitole Paulescu discută detaliat tehnica sa privind ablația totală a pancreasului (p. 313).

I. „Ablația pancreasului”

„O condiție experimentală – „sine qua non”– este ca această ablație să fie completă. Pentru a îndeplini acest postulat, am conceput o procedură deosebită, care ne-a oferit o satisfacție totală. Vom relata aici această succintă procedură, care ulterior va fi descrisă detaliat într-un alt capitol.

Se începe cu îndepărtarea extremității splenice a pancreasului şi a peritoneului fin, ce înconjoară glanda. Această extremitate splenică merge foarte adânc, fiind legată de vasele splinei printr-un țesut conjunctiv lax, care cedează la o tracțiune ușoară a ei. În acest țesut celular se găsesc o arteriolă și una sau două vene care alimentează organul. Ele trebuie ligate și secționate sub supraveghere directă.

Extremitatea jejunală a pancreasului, de care sunt conectate arteriola și vena, provin dintr-o rețea vasculară intestinală, ele fiind detașate.

Pentru a elibera corpul pancreasului, care este atașat de duoden, trebuie mai intâi sa separăm, cu ajutorul unei sonde goale, cele două foițe ale peritoneului (anterior și posterior) la nivelul la care glanda intră în contact cu intestinul, având grijă de a nu deteriora vasele mici, care sunt prezente aici în număr mare.

Este posibilă îndepărtarea în bucăți mici a parenchimului glandei, trăgând de lobulii ce se desprind uşor și lăsând în urmă vasele superficiale.

Acestea provin dintr-o arteră și o venă (pancreatico-duodenală) care intră împreună, în profunzimea glandei, în zona posterioară, foarte aproape de intestin şi care trebuie îndepărtate din parenchim, lăsându-le intacte pentru a preveni necroza duodenului. Există o venă suficient de mare la nivelul părții superioare a corpului pancreasului și alte două vene mai mult sau mai puțin voluminoase în apropierea canalului Wirsung. Aceste trei vene trebuie ligate și secționate. Celelalte arteriole și venule sunt prea fine și se obliterează ca urmare a tracțiunii la care sunt supuse pe alocuri în timpul ablației glandei.

Există câțiva lobuli glandulari care sunt ușor de recunoscut prin culoarea lor albă și care pot fi îndepărtați cu degetele sau cu un insfrument de disecție.

Odată extirpat pancreasul, peretele abdominal se sutureaza în trei planuri, aplicând la capăt un pansament de bumbac.

Operația durează aproximativ o jumătate de oră, adică:

5 minute pentru a elimina lobul hepatic;

15 minute pentru îndepărtarea pancreasului;

10 minute până la sfârșitul suturii.

Pentru a putea funcționa în condiții bune, trebuie folosiți câini tineri ce cântăresc 8-12 kg, deoarece lobii lor pancreatici sunt foarte fragili, iar țesutul conjunctiv nu este foarte rezistent și poate fi ușor disecat. Mai mult chiar, la aceste animale extremitatea splenică a glandei nu este foarte profund situată și se poate îndepărta fără mare dificultate".

În ultima parte a capitolului sunt prezentate experimentele sale finale timpurii (III. *Cercetări personale*, p. 321-327), efectuate între 12 noiembrie și 31 decembrie 1916, când poarta Universității a fost închisă din cauza ocupației germane a Bucureștiului, arătând pentru prima dată efectele injectării intravenoase a extractului său pancreatic.

Aici vom face o mică digresiune în „*cronologia experimentelor*" lui Paulescu, care au fost întrerupte timp de patru ani de Primul Război Mondial. Trebuie avut în vedere, că în această perioadă el a elaborat și al treilea volum din „*Manualul de fiziologie medicală*", care însumează 932 de pagini și care va apărea în anul următor (1921). Nu vom încerca nicio formă de analiză a acestui volum extrem de complex, care trebuie să fi costat luni de muncă asiduă, aparent fără legătură cu cercetările sale asupra pancreasului endocrin și care a suferit ca urmare o inevitabilă întârziere.

Cronologic vorbind, la sfârşitul anului 1920, Paulescu a finalizat experimentele rămase din protocolul său din a doua etapă de cercetare începută în 1916, pe care le-a prezentat pe larg în volumul II al „Manualului de fiziologie medicală". Nu știm câte experimente a făcut până în 1916 și mai târziu- până în 1920, deoarece rezultatele sale privind studiul individual al proprietăților fiziologice ale „*hormonului antidiabetic*", prezent în extractul de pancreas, sunt, potrivit lui, „*exemplificate*" în unele experimente selectate dintre multe altele. Astfel, în „*Manualul de fiziologie medicală*" (p. 321-327), există doar patru experimente datate între 24 noiembrie și 1 ianuarie, fără a se indica anul. Deși bănuim,că ar fi putut fi în perioada 1920-1921, este aproape sigur, că unele dintre ele au fost efectuate și mai devreme (înainte de 1916).

Deși doar patru la număr, prin aceste experimente, Paulescu a demonstrat clar, că efectul hipoglicemiant și anabolic al extractului pancreatic, administrat la câini, duce la „*dispariția simptomelor diabetului*". Tot aici este descrisă și farmacodinamica extractului pancreatic. El precizează momentul în care efectele sale se manifestă și prin durata lor. În această etapă, autorul s-a convins, în sfârșit, că a descoperit extractul pancreatic pe care îl va numi „*pancreină*", menționând că descoperire făcută

a aruncat o nouă lumină „*atât asupra patogenezei, cât și asupra tratamentului în diabet*”.

Capitolul trebuie considerat ca fiind nașterea secreției endocrine pancreatice care, deși numită „*pancreină*”, a fost determinată de destin să fie numită în final „*insulină*”. Ar putea fi efectuate secole de cercetări în diabetologie ca multe necunoscute despre această boală să fie descifrate. Ceea ce a scris Paulescu în această lucrare va fi excelat în ceea ce privește acuratețea, precizia, rigoarea, logica, raționalitatea și intuiția, doar cu mare dificultate. În aceste pagini, el se bazează pe experiența clinică dobândită de la maestrul său, Lancereaux, tehnica chirurgicală învățată de la Reynard, aptitudinea biochimică perfecționată în timp ce efectua lucrări de doctorat în chimie, precum și perspicacitatea în fiziologie dobândită la Dastre şi Claude Bernard, la care adăugăm propriul său geniu nativ.

În cartea sa, cele patru experimente menționate mai sus sunt descrise detaliat.

Vom prezenta aici doar concluziile acestora:

I. — L'extrait pancréatique; injecté dans une veine péri
rique, produit :

1. — **une diminution et même une suppression passagère** l'hyperglycemie diabetique, — qui peut être remplacée par l'hypoglycemie ;

2. — **une diminution et même une suppression passagère la glycosurie ;**

3. — une diminution de l'urée sanguine ;

4. — une diminution de l'urée urinaire.

En d'autres termes, l'injection intra-veineuse de l'extrait créatique a, pour effet, la *disparition des symptomes du dia*

II. — **L'atténuation du syndrome diabétique commence** médiatement après l'injection. Elle atteint son summum au de 2 heures, — et se prolonge pendant environ 12 heures.

Cette découverte, — qui jette une vive lumière sur la *pa génie* du diabète, — nous a donné aussi la clef du *traite* de ce **syndrome.**

En ce moment, nous cherchons à rendre pratique cette thode opothérapique, — et nous exposerons nos recherche ce sujet dans la prochaine édition de ce Traité.

Textul original la „Concluzii” din „Manualul de fiziologie medicală”, 1920

Оригинальный текст «Выводов» в «Трактате по медицинской физиологии», 1920 г.

The original text of the „Conclusions” in his „Textbook of Medical Physiology”, 1920.

Concluzii: *I.* „*Extractul pancreatic injectat într-o venă periferică produce*:

1. o diminuare sau chiar o suprimare tranzitorie a hiperglicemiei diabetice, care poate fi înlocuită cu o hipoglicemie;

2. o diminuare sau chiar o suprimare tranzitorie a glicozuriei;

3. o diminuare a ureei sangvine;

4. o diminuare a ureei urinare.

Cu alte cuvinte, injectarea intravenoasă a extractului pancreatic are, ca efect, dispariția simptomelor diabetului.

II. Ameliorarea sindromului diabetic începe imediat după injectare, atinge maximul la două ore și durează aproximativ 12 ore".

Această descoperire, care aruncă o nouă lumină asupra patogenezei diabetului, ne-a oferit și cheia tratamentului acestui sindrom.

La moment, vom încerca să punem în practică metoda dată opoterapeutică și vom prezenta rezultatele cercetării noastre într-o ediție viitoare a acestui manual".

Capitolul 17.

Lucrările publicate în Comptes Rendus des Seances de la Société de Biologie, Paris, 23 iulie 1923

O nouă serie de experimente a fost efectuată de Paulescu în toamna și iarna anului 1920. Aceste rezultate ale cercetărilor sale anterioare au fost nu numai confirmate, ci și completate de noi date care susțin ipoteza privind prezența în „*extractul pancreatic*" al hormonului diabetic (numit de el la acea vreme „*pancreină*").

Ne oprim în special la aceste lucrări, deoarece sunt cele citate într-un mod incredibil de distorsionat de Banting și Best, în prima lor publicație din februarie 1922 [8]. Pentru prima dată principalele proprietăți fiziologice ale secreției endocrine pancreatice au fost clar conturate într-o revistă medicală internațională de primă clasă.

Faptul, că în 1921 Paulescu a reușit o lucrare atât de mare s-a datorat următoarelor motive:

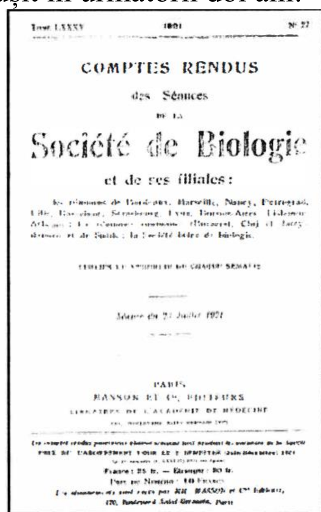
1. Avea o concepție extrem de clară despre originea pancreatică a diabetului și o mare experiență clinică în această patologie, obținută în renumita clinică al lui Lancereaux;

2. Avea o pregătire solidă în domeniul biochimiei și chimiei și abilități în utilizarea tehnicilor de determinare a glucozei din sânge și urină, de uree și corpi cetonici;

3. A dobândit, în timpul colaborării sale cu chirurgul Reynier din Paris, pricepere chirurgicală în îndepărtarea pancreasului câinilor. Tehnica proprie de ablație totală a pancreasului (descrisă minunat și precis în volumul 2 din „*Manualul de fiziologie medicală*", Ed. Vigot, Paris, 1920) este valabilă și până astăzi;

4. Protocolul său pentru studiul efectelor „extractului pancreatic” a fost conceput pe baza unei înțelegeri a modificărilor biochimice observate în „*diabetul pancreatic*” (adică, după ablația glandei, creșterea bruscă a glucozei din sânge și urină a corpilor ureici și cetonici, care constituie în final simptomele cardinale ale diabetului). Scopul său a fost să inverseze toate aceste modificări biochimice, care apar după ablația pancreasului la câini și care sunt, de asemenea, simptomele cardinale ale diabetului uman;

5. A fost singurul cercetător, a cărui perseverență în a demonstra prezența în pancreas a unui hormon antidiabetic s-a încheiat cu succes în primăvara anului 1921. Lucrarea lui „*Cercetarea rolului pancreasului în asimilarea nutrienților*” a fost preluată la Liege pe 22 iunie 1921 și publicată în renumita revistă „*Archives Internationales de Physiologie*” la 31 august 1921, la scurt timp după publicarea sa în *C. Rend. de Soc. de Biol. de Paris* la 23 iulie 1921. La această dată, cercetarea fundamentală care descrie, indiscutabil, secreția endocrină pancreatică, numită de el „*pancreină*” cu toate caracteristicile ei fiziologice și farmacodinamice, a ajuns într-un punct la care nimeni nu va fi reușit în următorii doi ani.


COMPTES RENDUS
des Séances
DE LA
Société de Biologie
et de ses filiales:

PARIS
MASSON ET C^{ie}, ÉDITEURS

Copertă a „Compte Rendu des Seances de la Société de Biologie”, Paris, 23 iulie 1921

Обложка «Compte Rendu des Seances de la Société de Biologie», Париж, 23 июля 1921 г.

Cover of „Compte Rendu des Seances de la Société de Biologie”, Paris, 23 July 1921

6. În cele din urmă, după această etapă fundamentală în cercetarea sa, Paulescu s-a implicat profund în purificarea „*pancreinei*”, pentru utilizarea acesteia în tratamentul diabetului uman. La acel moment nu se cunoștea activitatea lui Banting, Best, Collip și Macleod, deoarece grupul nu publicase nimic despre cercetările lor pe această temă. Prima lucrare

publicată de ei și scrisă de Banting și Best este datată cu februarie 1922 [8]. Că scopul lui Paulescu a fost să obțină „*Pancreina*” la scară industrială (o condiție prealabilă a utilizării sale clinice în tratamentul diabetului), se desprinde clar din cererea sa de obținere a unui brevet, intitulat „*Pancreina și metoda ei de producere*”, aprobat la 10 aprilie 1922, nr. 6254. Situația financiară precară, ce predomina în București la acea vreme explică întârzierea transferului cercetării științifice fundamentale a lui Paulescu spre laboratoarele farmaceutice și în uz clinic;

7. Toate datele lui erau cunoscute de cei trei membri ai echipei canadiene, care și-a început activitatea în 1921. Ele aveau să fie mai târziu prezentate în mod eronat de Banting și Best în prima lor lucrare [8], în timp ce Macleod le-ar fi prezentat puțin mai târziu [125] cu mare atenție. O astfel de discrepanță în prezentarea unui subiect similar de către diferiți membri ai aceluiași grup este foarte ciudată.

Toate datele experimentale, obținute de Paulescu între anii 1916 și 1920 au fost prezentate oral în patru ședințe ale Societății de Biologie din București din 21 aprilie, 19 mai, 9 iunie și 23 iunie 1921. Între 21 aprilie și 30 decembrie 1921, când echipa canadiană a făcut prima sa prezentare orală la New Haven, există o diferență de peste 8 luni.

Un rezumat amplu al acestor patru comunicări va apărea în numărul din 23 iulie 1921 al „Compte Rendus des séances de la Société de Biologie” (Paris), un jurnal cu o largă circulație medicală.

Vă prezentăm aici textul integral al acestor patru lucrări scurte:

Prima lucrare a lui Paulescu în *Comptes Rendus des Séances de la Société de Biologie nr. 27, 23 iulie 1921*

„Acțiunea extractului pancreatic injectat în sângele unui animal diabetic”

Extirparea totală a pancreasului produce – în afară de tulburările digestive – trei feluri de efecte, care sunt simptomele majore ale diabetului: 1) creşterea proporţiei de glucoză în sânge (hiperglicemie) şi apariţia acesteia în urină (glicozurie); 2) creșterea proporției de uree în sânge și urină; 3) creşterea proporţiei de corpi cetonici din sânge și urină.

Vom examina succesiv influența unei injecții intravenoase de extract pancreatic asupra conținutului acestor trei substanțe în sânge și urină.

I. Glucoza*. Dacă la un animal, devenit diabetic prin ablația pancreasului, se injectează un extract pancreatic în vena jugulară, se observă o diminuare sau chiar o suprimare tranzitorie a hiperglicemiei, care poate fi înlocuită cu o hipoglicemie și o scădere sau chiar o suprimare tranzitorie de glicozurie. Următorul experiment, ales dintre altele similare, servește drept dovadă*

Aceleași efecte, adică diminuarea sau chiar suprimarea tranzitorie a hiperglicemiei și glicozuriei, sunt de asemenea observate după injectarea

extractului pancreatic, nu într-o venă periferică, ci într-o ramură a venei porte, de exemplu, în venula mezenterică sau în venula splenică. Aceasta arată, că trecerea prin ficat nu împiedică acțiunea extractului pancreatic.

Mai mult decât atât, în mod normal, pancreasul își descarcă sângele în vena splenică și în alte ramuri intestinale ale venei porte.

Experimentul 1

Pancreatectomie	*Injectare*	*Sânge (g glucoză/1000 cm^3)*	*Urină (g glucoză/1000 cm^3)*
Înainte		*0,70*	*0,00*
După	*Înainte*	*1,58*	*70,00*
După	*Imediat după*	*1,40*	*-*
După	*După ¼ h*	*1,04*	*-*
După	*După 1 h*	*0,26*	*0,00*

Ca dovadă, care demonstrează cele afirmate, este experimentul 3 (vezi mai jos).

Experimentul 2

Pancreatectomie	*Injectare*	*Sânge*	
		Glucoză	*Uree*
		1000 cm^3	
Înainte		*1,04*	*0,350*
După	*Înainte*	*2,00*	*0,750*
După	*După 1 h*	*1,74*	*0,650*
După	*După 14 h*	*2,00*	*0,850*
După	*După 18 h*	*2,70*	*1,125*

II. Ureea*. Dacă unui animal diabetic în urma ablației pancreasului,i i se injectează un extract pancreatic în vena jugulară, se observă o scădere considerabilă a ureei sangvine, precum și a ureei urinare. Dovada se află în următoarele două experimente.*

Experimentul 3

Pancreatectomie	*Injectare*	*Sânge*		*Urină*	
		Glucoză	*Uree*	*Uree*	*Glucoză*
		g. /1000 cm^3		*g. /1000 cm^3*	
Înainte	*-*	*0,96*	*0,50*	*45,00*	*0,00*
După	*Înainte*	*1,56*	*1,20*	*44,00*	*24,20*
După	*După 1 h*	*0,90*	*0,95*	*14,00*	*0,00*
După	*După 14 h*	*0,62*	*0,90*	*26,00*	*0,00*
După	*După 18 h*	*1,48*	*1,20*	*49,00*	*Abundent*
După	*După 48 h*	*2,00*	*1,80*	*-*	*Abundent*

III. Corpii cetonici. *Dacă la un animal diabetic, în urma ablației pancreasului, se injectează un extract pancreatic în vena jugulară, se observă o diminuare marcată a cetonemiei, precum și a cetonuriei. Următoarele două experimente prezintă o dovadă elocventă:*

Experimentul 4

Pancreatectomie	*Injectare*	*Sânge*		*Urină*	
		Glucoză	*Acetonă*	*Acetonă*	*Glucoză*
		(g. /1000 cm³)		*(g. /1000 cm³)*	
Înainte	-	*0,88*	*?*	*0,008*	*0,00*
După	*Înainte*	*1,22*	*0,027*	*0,019*	*18,70*
După	*După 2 h*	*0,32*	*0,016*	*0,012*	*14,40*
După	*După 24 h*	*1,66*	*0,022*	*0,033*	*6,60*

Experimentul 5

Pancreatectomie	*Injectare*	*Sânge*		*Urină*	
		Glucoză	*Acetonă*	*Acetonă*	*Glucoză*
		(g. /1000 cm³)		*(g. /1000 cm³)*	
Înainte	-	*0,54*	*0,004*	*0,027*	*0,00*
După	*Înainte*	*1,80*	*0,035*	*0,055*	*55,55*
După	*După 2 h*	*0,44*	*0,013*	-	-

Procedura utilizată pentru îndepărtarea completă a pancreasului și pentru obținerea unui extract pancreatic steril, precum și rapoartele detaliate ale experimentelor, au fost publicate în: Paulescu, Recherches sur le rôle du pancréas dans l'assimilation nutritive, Arch. Intern. Fiziol., XVI, IV fasc. (Liege).

Vezi și: Paulescu, Traité de physiologie médicale, volumul II, p. 321, Vigot, editor, Paris.

1. Ureea a fost determinată în sânge și urină prin procedeul de hipobromit de sodiu.

2. Corpii cetonici au fost determinați în urină și sânge prin procedeul lui Deniges (Chimie analytique, 1913, p. 1192).

Comentariul nostru: Aceasta a fost lucrarea citată de Banting și Best ca referință în prima lor lucrare din 1922 [8]. Nu știm de ce nu au făcut nicio referire la alte lucrări publicate în același număr, deoarece titlurile lor erau extrem de interesante. Mai mult, așa cum se poate observa în prima notă de subsol a lucrării citate de Banting și Best, Paulescu indică celelalte două publicații pe care le-a făcut pe același subiect, adică în „*Archives Internationales de Physiologie*”, 31 august 1921, și în „*The Textbook of Fiziologie medicale*”, (1920).

Cu alte cuvinte, cu siguranță, ei cunoșteau toate lucrările lui Paulescu. Dacă au putut denatura lucrările atât de incredibil, asta se poate datora doar ignoranței totale în domeniu sau lipsei lor de etică. În primul caz, ignoranța nu-și are loc în știință și nu ar fi trebuit tolerată și, în plus, nu ar trebui să fie răsplătită cu un astfel de premiu. Ultima interpretare este chiar mai severă decât prima.

A doua lucrare a lui Paulescu: *Comptes Rendus des Séances de la Société de Biologie* nr. 27, 23 iulie 1921

„***Influența timpului care trece după injectarea intravenoasă a unui extract pancreatic la un animal cu diabet zaharat***”

Efectul unui extract de pancreas asupra glicemiei și glicozuriei începe imediat după injectare (vezi experimentul 1), atinge un vârf la aproximativ două ore și durează aproximativ 12 ore.

Următoarele două experimente prezintă dovada:

Experimentul 6

Pancreatectomie	*Injectare*	*Sânge (g. glucoză/1000 cm³)*	*Urină (g. glucoză/1000 cm³)*
Înainte		*1,22*	*0,00*
După	*Înainte*	*2,70*	*65,50*
După	*După 1 h*	*1,58*	*-*
După	*După 2 h*	*1,04*	*17,50*
După	*După 24 h*	*2,08*	*54,50*
După	*După 2 zile*	*-*	*74,00*
După	*După 3 zile*	*2,62*	*83,00*

Experimentul 7

Pancreatectomie	*Injectare*	*Sânge (g. glucoză/1000 cm³)*	*Urină (g. glucoză/1000 cm³)*
Înainte		*0,88*	*0,00*
După	*Înainte*	*2,62*	*57,00*
După	*După 1 h*	*1,04*	*20,00*
După	*După 6 h*	*1,40*	*1,15*
După	*După 8 h*	*1,40*	*2,62*
După	*După 24 h*	*2,96*	*48,00*

A treia lucrare a lui Paulescu: *Comptes Rendus des Séances de la Société de Biologie* nr. 27, 23 iulie 1921

„Influența cantității de pancreas utilizată pentru prepararea extractului injectat la un animal cu diabet”.

Efectul extractului pancreatic asupra glicemiei și glicozuriei variază în funcție de cantitatea de glandă utilizată pentru prepararea acestuia. Astfel, la o treime din pancreas se obţine o uşoară diminuare a hiperglicemiei şi glicozuriei, în timp ce la două treimi din glandă scăderea este mult mai accentuată.

Dovada se află în experimentul următor:

Experimentul 8

Pancreatectomie	*Injectare*		*Sânge (g glucoză/ 1000 cm^3)*	*Urină (g glucoză/ 1000 cm^3)*
	Cantitatea	*Timpul*		
Înainte	-		*0,40*	*0,00*
După	*1/3 din pancreas*	*Înainte*	*1,40*	*45,40*
După	*1/3 din pancreas*	*După 1 h*	*1,04*	-
După	*1/3 din pancreas*	*După 2 h*	*1,10*	-
După	*1/3 din pancreas*	*După 3 h*	*1,12*	*55,40*
După	*2/3 din pancreas*	*Înainte*	*2,10*	-
După	*2/3 din pancreas*	*După 1 h*	*1,66*	*83,30*
După	*2/3 din pancreas*	*După 2 h*	*1,30*	-
După	*2/3 din pancreas*	*După 3 h*	*1,12*	*15,00*
După	*2/3 din pancreas*	*Înainte*	*2,28*	*55,40*

A patra lucrare a lui Paulescu: *Comptes Rendus des Séances de la Société de Biologie* nr. 27, 23 iulie 1921

„Acțiunea extractului pancreatic injectat în sângele animalului".

Dacă un extract de pancreas este injectat la un animal normal, adică non-diabetic, prin vena jugulară, există o scădere semnificativă a glicemiei și a ureei sangvine și urinare.

Dovada se află în experimentul următor:

Experimentul 9

Injectare	*Sânge*		*Urină*
	glucoză	*Uree*	*Uree*
	(g /1000 cm^3)		*(g /1000 cm^3)*
Înainte	*0,44*	*0,65*	*41,00*
După 1 h	*0,28*	*0,25*	-
După 2 h	*0,44*	*0,65*	-
După 3 h	*0,44*	*0,70*	*9,50*
După 24 h	*0,54*	*0,75*	*18,00*
După 40 h	-	-	*29,50*
După 48 h	-	-	*42,00*

Aceste patru lucrări sunt în mod evident succinte, oferind doar date esențiale cu dovezi experimentale, care au susținut concluziile cu care Paulescu a demonstrat, fără îndoială, prezența în pancreas a unui hormon antidiabetic.

În comparație cu datele publicate în 1920, în „*Manual de fiziologie medicală*", autorul demonstrează, în plus, efectul extractului său pancreatic la animalele normale, subliniind astfel, că hormonul pe care l-a descoperit avea o semnificație fiziologică.

Capitolul 18.

Caracterizarea completă a secreției interne a pancreasului

Între timp, Paulescu a conceput o lucrare amplă (24 de pagini), în care experimentele sale erau prezentate într-o ordine foarte precisă, fiecare dintre cele 12 experimente ilustrând un efect specific, care caracterizează hormonul nou descoperit. Această lucrare, intitulată „***Cercetarea rolului pancreasului în asimilarea nutrienților***”, a fost acceptată la Liège la 22 iunie 1921 și a fost publicată în ediția din 31 august 1921 a renumitei „*Archives Internationales de Physiologie*”, tipărită simultan la Liège și Paris.

După o scurtă introducere, Paulescu își descrie detaliat experimentele, încheind lucrarea cu patru concluzii, care exprimă într-o manieră foarte concisă, caracteristicile fiziologice și farmacodinamice ale hormonului antidiabetic endocrin, descoperit de el. Lucrarea începe cu declarații, care demonstrează perceperea sa clară a etiopatogenezei acestui tip de diabet:

“*Rolul fiziologic al pancreasului, ca glandă digestivă, a fost descris de Claude Bernard și, ca glandă asimilatoare, de Lancereaux. Mai târziu, mulți cercetători din diferite țări au confirmat aceste descoperiri fundamentale franceze.*

Fiind unul dintre ultimii cercetători, care au urmat drumul marcat de Lancereaux, voi adăuga o contribuție modestă pentru a finaliza o splendidă realizare științifică.

Voi începe prin a prezenta experimentele mele privind acțiunea extractului pancreatic injectat în sânge, apoi voi descrie o metodă de tratare a diabetului, obezității și acidozei, care rezultă din aceste experimente și, în final, voi exprima o viziune personală asupra patogenezei diabetului și rolul pancreasului în asimilarea nutrienților”.

Acțiunea extractului pancreatic injectat i.v. la un animal diabetic

Pentru un studiu experimental al efectelor injectării i.v. a extractului pancreatic, trebuie să avem:

1. un animal care a suferit ablația totală a pancreasului;

2. un extract pancreatic steril.

I. În vederea obținerii unei ablații complete a pancreasului, folosim o tehnică personală, care este descrisă în „Manual de fiziologie medicală” (volumul II, p. 313, Ed. Vigot, Paris, 1920).

II. Pentru a obține un extract pancreatic steril luăm un câine tânăr și viguros.

„Ablația totală a pancreasului induce, în afară de tulburările digestive, trei tipuri de modificări, care reprezintă principalele simptome ale diabetului:

1) o creștere a proporției de glucoză în sânge (hiperglicemie) și eliminarea acesteia în urină;

2) o creștere a proporției de uree, atât în sânge, cât și în urină;

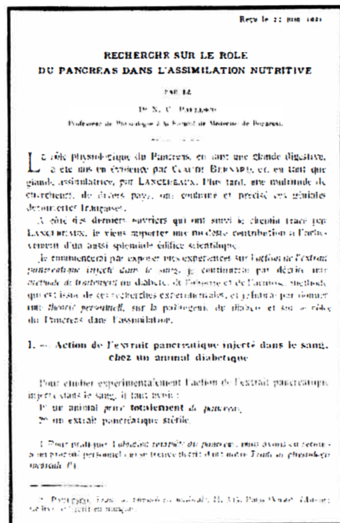
3) o creștere a proporției de corpi cetonici, atât în sânge, cât și în urină.

Vom aborda influența administrării i.v. a extractului pancreatic asupra acestor substanțe, atât în sânge, cât și succesiv în urină".

În această lucrare sunt prezentate cele 12 experimente selectate de Paulescu dintre multe altele și la care am pregătit grafice. În ea, el a reușit să schițeze, precis și detaliat, toate principalele acțiuni fiziologice ale ceea ce numim astăzi insulină, demonstrându-i farmacodinamica și specificul său de acțiune. Fiecare dintre ele este descrisă riguros și detaliat, precum și rezumat în 12 tabele.

Trebuie precizat faptul, că unele dintre aceste experimente sunt prezentate în „*Manual de fiziologie medicală*" (1920) și în cele patru scurte lucrări din „*C. Rend Soc. Biol*.", 23 iulie 1921.

În „*Archives Internationales de Physiologie*", cronologia experimentelor rezultă dintr-o logică precisă: demonstrarea modificărilor biochimice în urma injectării extractului pancreatic, relația doză-efect, durata de acțiune a extractului pancreatic, demonstrarea proprietăților acestora la animalele normale (adică semnificația sa fiziologică), precum și, în sfârșit, specificitatea de acțiune a hormonului nou descoperit. Iată textul primelor experimente tradus de noi şi care toate sunt descrise cu aceeași acuratețe și în aceeași manieră impecabilă.



RECHERCHE SUR LE ROLE
DU PANCREAS DANS L'ASSIMILATION NUTRITIVE

[illegible]

1. — Action de l'extrait pancréatique injecté dans le sang, chez un animal diabétique

[illegible]

1° un animal privé **totalement** de pancréas;
2° un extrait pancréatique stérile.

[illegible]

Prima pagină a lucrării publicate de Paulescu în „Archives Internationales de Physiologie", 31 august 1921

Первая страница статьи, опубликованной Паулеску в «Международном архиве физиологии», 31 августа 1921 г.

The first page of an article published by Paulescu in „International Archives of Physiology", August 31, 1921.

Experimentul 1.

12 noiembrie: Un câine tânăr cu o greutate de 6500 g este pus într-o cușcă pentru a-i obține urina. Temperatura: 38,5°C. I se dau zilnic 500 g de pâine de porumb şi apă în funcţie de sete.

24 noiembrie: Animalul cântărește 5600 g. Temperatura: 38,5°C.

De ieri a făcut 150 cc de urină, care nu conținea zahăr. Densitate: 1031. Uree: 1,65 g (13 g/1000 cc). Se anesteziază cu cloroform și se prelevează 25 cc de sânge din vena jugulară care conține 0,7 g glucoză/1000 cc. Ulterior, pancreasul este îndepărtat complet. După operație temperatura scade la 35,0°, dar o oră mai târziu crește până la 35,5°. Pancreasul extirpat este tocat într-un aparat Broyeur-Latapie și cântărește 5 g. La acesta se adaugă 100 cc apă distilată şi se pune într-un răcitor.

25 noiembrie: Starea generală a câinelui este foarte bună. Se ia pancreasul tocat, care a stat 24 de ore la răcitor cu apă distilată, se filtrează cu o compresă, se ia tifon dublu și la acesta se adauga 0,7 g NaCl. Animalul este anesteziat și din carotidă se prelevează 25 cc. de sânge, care conține 1,58 g glucoză/1000 cc. În vena jugulară externă se introduce o canulă, prin care se injectează filtratul (100 cc) timp de 28 de minute. La sfârșitul perfuziei se introduc încă 25 cc, conținând 1,40 g glucoza. Un sfert de oră mai târziu se iau din carotidă 25 cc de sânge, care conține 1,04 g glucoză/1000 cc.

După o oră din carotidă se ia aceeași cantitate de sânge 25 cc. care conține 0,26 g glucoză. Urina: de ieri câinele făcuse 140 cc de urină. Densitate: 1060. Zahăr: 4,69 g (70 g la 1000 cm^3) Uree: 2,278 g. (34 g la 1000 cc).

La o oră după injectare animalul este din nou cateterizat și se extrag 5 cc de urină, ceea ce nu reduce deloc soluția de cupru-potasiu.

Temperatura la ora 10:00 – 38,2°C; la ora 12:00 – 38,4°C; la ora 14:00 – 38,4°C; la ora 15:00: 39,0°C; la un sfert de oră după injectare: 38,1°C; la o oră după injectare: 37,2°C.

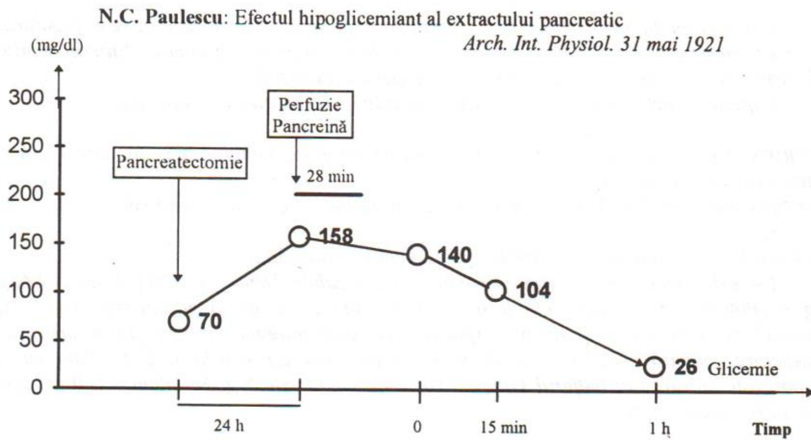
Animalul a murit în cursul nopții.

Autopsie. Fără supuraţie. Extirparea pancreasului a fost totală. Ficatul este galben-pal. Vezica urinară este goală. Plămânii sunt normali.

Rezultate.

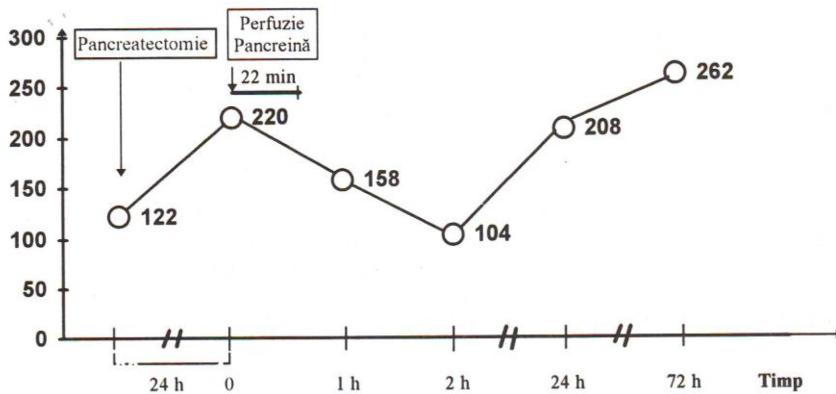
Rezultatele sunt date în graficul următor, pregătit după tabelele care apar în lucrarea originală.

Experimentul 1



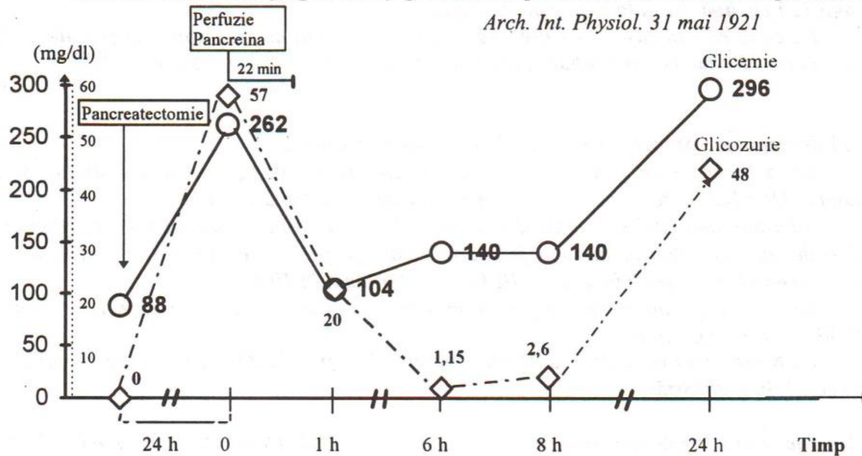
Experimentul 2

Prof. dr. N.C. Paulescu: Evoluția glicemiei după administrarea extractului pancreatic - *Arch. Int. Physiol. 31 mai 1921*



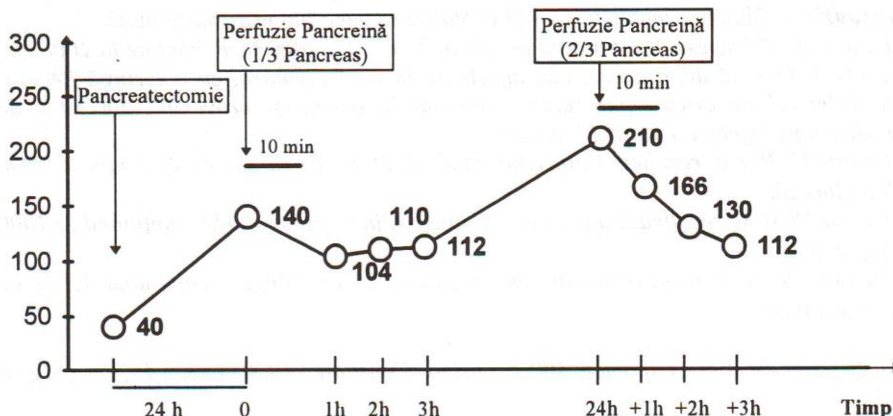
Experimentul 3

N.C. Paulescu: Evoluția glicemiei și glicozuriei după administrarea extractului pancreatic



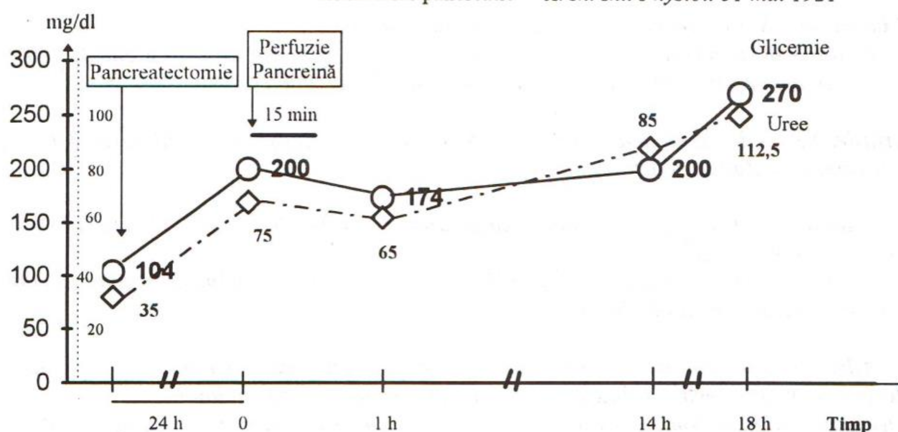
Experimentul 4

Prof. dr. N.C. Paulescu: Influenţa tranzitorie a perfuziei cu pancreină asupra glicemiei *Arch. Int. Physiol. 31 mai 1921*



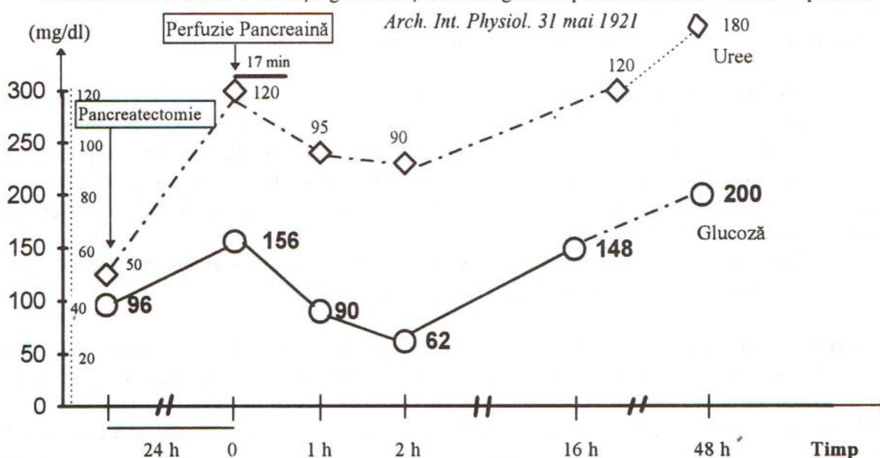
Experimentul 5

Prof. dr. N.C. Paulescu: Evoluţia glicemiei şi ureei sanguine după administrarea extractului pancreatic *Arch. Int. Physiol. 31 mai 1921*

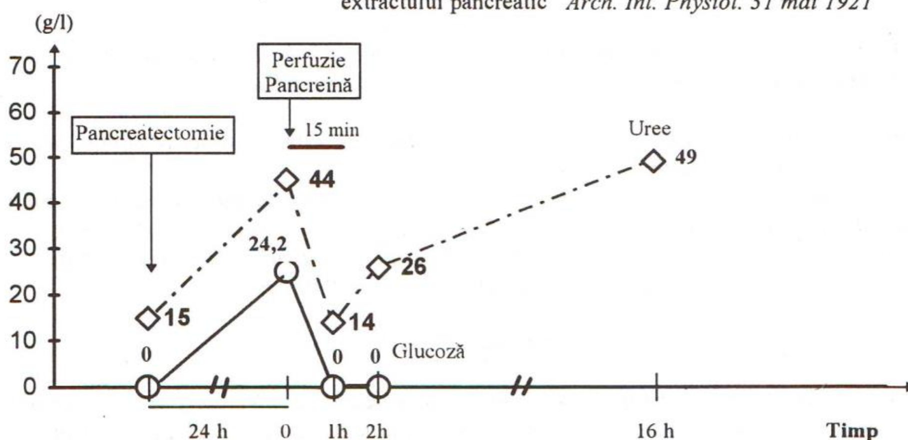


Experimentul 6

Prof. dr. N.C. Paulescu: Evoluţia glicemiei şi ureei sanguine după administrarea extractului pancreatic *Arch. Int. Physiol. 31 mai 1921*

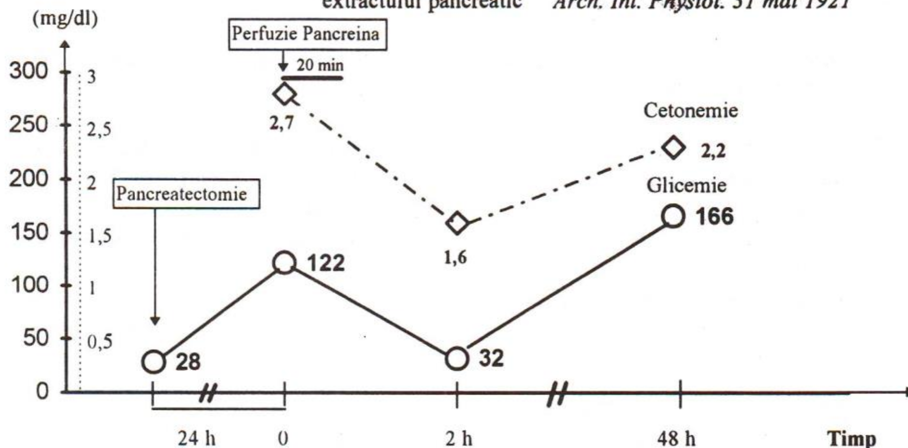


Prof. dr. N.C. Paulescu: Evoluția glicozuriei și ureei urinare după administrarea extractului pancreatic *Arch. Int. Physiol. 31 mai 1921*

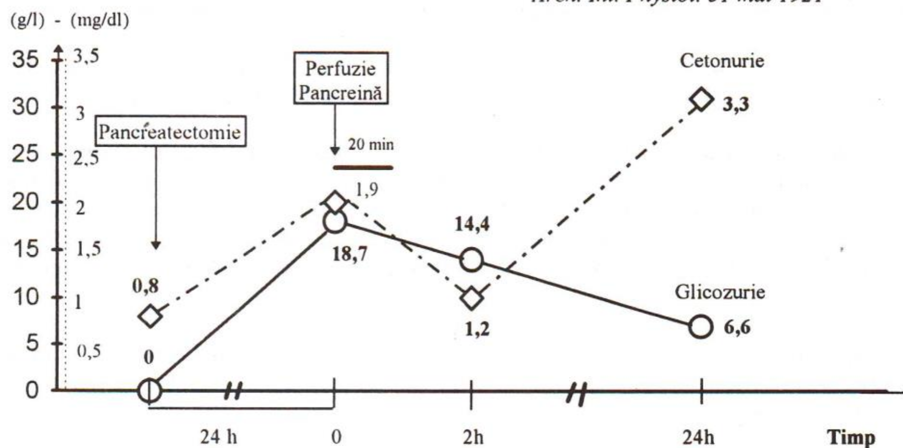


Experimentul 7

Prof. dr. N.C. Paulescu: Evoluția glicemiei și cetonemiei după administrarea extractului pancreatic *Arch. Int. Physiol. 31 mai 1921*

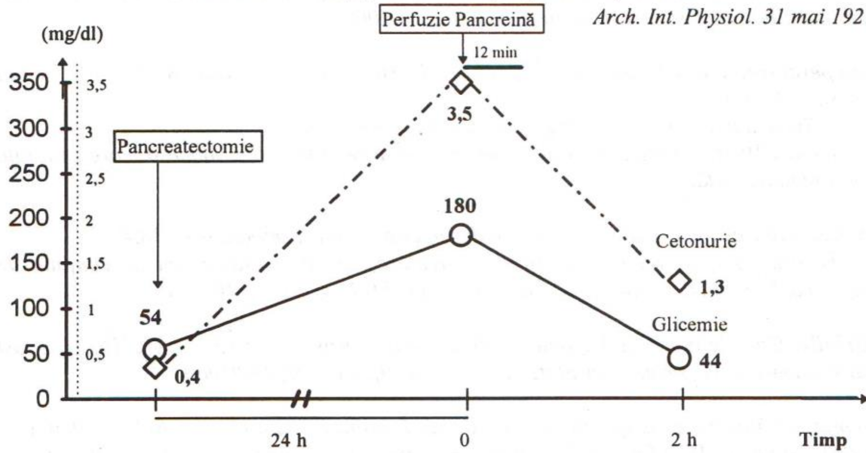


N.C. Paulescu: Influența pancreinei asupra glicozuriei și cetonuriei *Arch. Int. Physiol. 31 mai 1921*



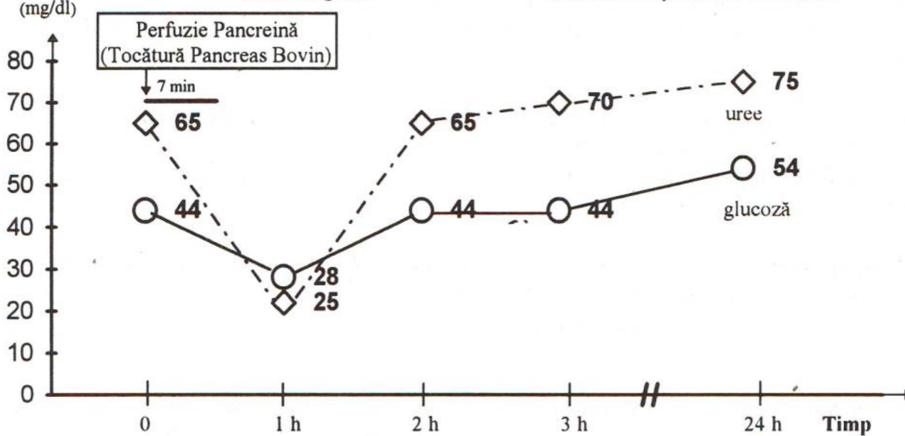
Experimentul 8

N.C. Paulescu: Influența pancreinei asupra glicemiei și cetonuriei



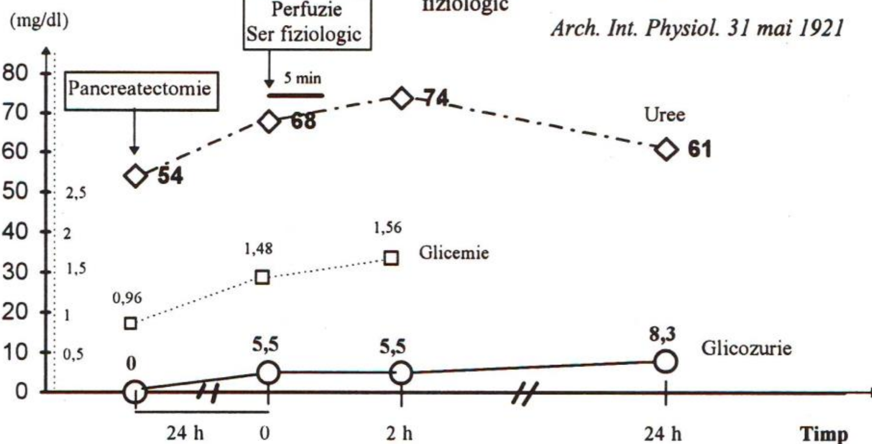
Experimentul 9

N.C. Paulescu: Influența perfuziei cu exctract pancreatic bovin asupra glicemiei și ureei sanguine *Arch. Int. Physiol. 31 mai 1921*

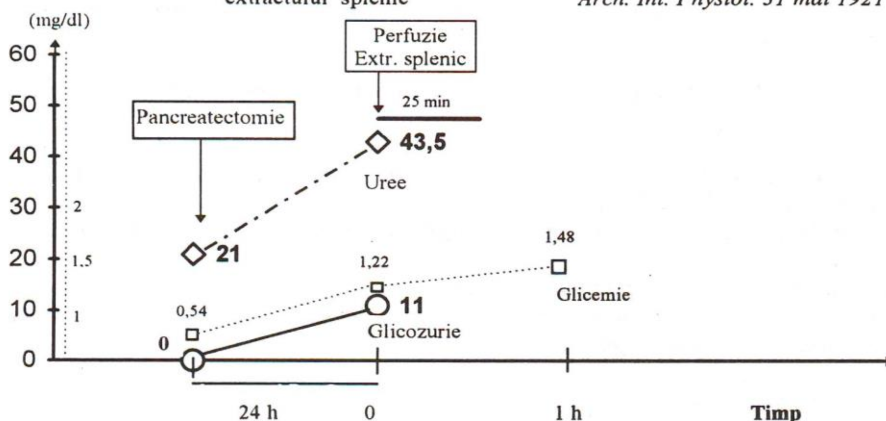


Experimentul 10

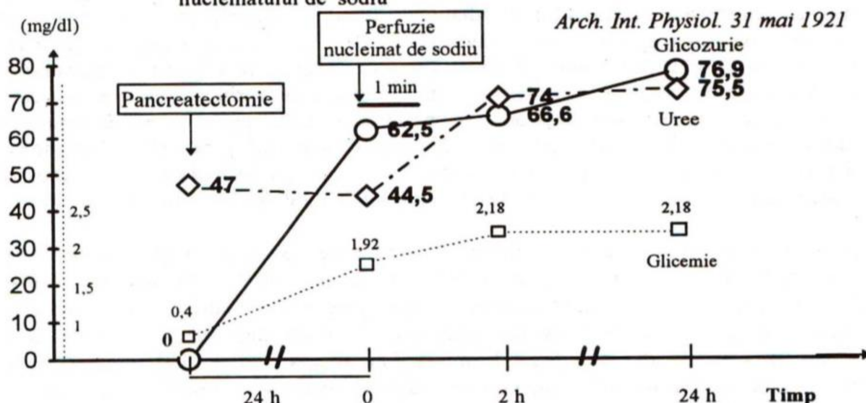
N.C. Paulescu: Evoluția glicemiei, glicozuriei și ureei urinare după administrare de ser fiziologic



Experimentul 11



Experimentul 12



Concluzii

I. Dacă la un animal, cu diabet indus prin ablația pancreasului, se injectează un extract pancreatic în vena jugulară, observăm:

a. diminuarea și suprimarea temporară a hiperglicemiei, care poate fi înlocuită cu hipoglicemie și o diminuare sau chiar suprimare temporară a glicozuriei; b. diminuarea considerabilă a ureei din sânge și a ureei urinare; c. diminuarea marcată a cetonemiei și cetonuriei.

II. Efectul extractului pancreatic asupra glicemiei și glicozuriei variază cu intervalul de timp după injectare, începând imediat după injectare și până atinge un vârf la aproximativ două ore și durează circa 12 ore. Efectul variază și în funcție de cantitatea de pancreas utilizată pentru prepararea extractului.

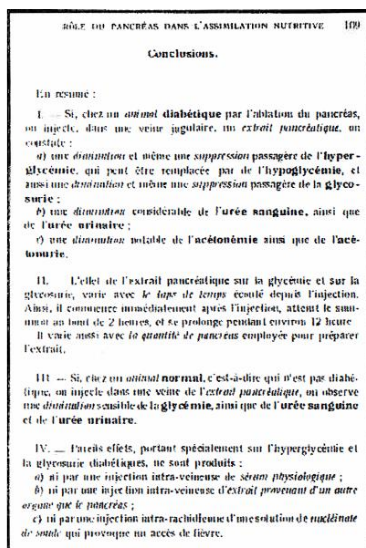
III. Dacă la un animal normal non-diabetic se injectează un extract pancreatic într-o venă, se remarcă o scădere marcată a glicemiei, a ureei sangvine și a ureei urinare.

IV. Efecte similare, care influențează în special hiperglicemia diabetică și glicozuria, nu sunt produse de: a. injectarea i.v. a unei soluții saline; b. injectarea i.v. a unui extract dintr-un alt organ al pancreasului; c. injectarea intraspinală a unei soluții nucleate de sodiu, care provoacă o criză de febră.

Comentariile noastre:

Fiecare dintre cele douăsprezece experimente sunt descrise detaliat cu datele,privind greutatea și starea generală, inclusiv temperatura câinelui, aportul de hrană și apă, cantitatea de urină (produsă spontan sau prin cateter), parametrii biochimici obținuți din sânge și urină la intervale regulate. Acestea au fost atent notate înainte de pancreatectomie, după pancreatectomie și mai apoi după perfuziile intravenoase cu durata cuprinsă între 8 și 28 de minute. Tehnica de producere a extractului pancreatic este prezentată și pentru fiecare caz aparte.

Acesta este rezumatul unei lungi serii de experimente, care acoperă 15-20 de ani de muncă științifică și care, în opinia noastră, este cea mai importantă în domeniul diabetului din secolul trecut. Orice cercetător cu un minimum de onestitate și rectitudine profesională este obligat să accepte, că această lucrare marchează, fără îndoială, momentul descoperirii insulinei. Concluziile lucrării lui Paulescu „***Cercetări privind rolul pancreasului în asimilarea nutrienților***” vorbesc de la sine.



RÔLE DU PANCRÉAS DANS L'ASSIMILATION NUTRITIVE 109

Conclusions.

En résumé :

I. — Si, chez un *animal* **diabétique** par l'ablation du pancréas, on injecte, dans une veine jugulaire, un *extrait pancréatique*, on constate :

a) une *diminution* et même une *suppression* passagère de l'**hyperglycémie**, qui peut être remplacée par de l'**hypoglycémie**, et aussi une *diminution* et même une *suppression* passagère de la **glycosurie** ;

b) une *diminution* considérable de l'**urée sanguine**, ainsi que de l'**urée urinaire** ;

c) une *diminution* notable de l'**acétonémie** ainsi que de l'**acétonurie**.

II. — L'effet de l'**extrait pancréatique** sur la glycémie et sur la glycosurie, varie avec *le laps de temps* écoulé depuis l'injection. Ainsi, il commence immédiatement après l'injection, atteint le summum au bout de 2 heures, et se prolonge pendant environ 12 heure

Il varie aussi avec *la quantité de pancréas* employée pour préparer l'extrait.

III. — Si, chez un *animal* **normal**, c'est-à-dire qui n'est pas diabétique, on injecte dans une veine de l'*extrait pancréatique*, on observe une *diminution* sensible de la **glycémie**, ainsi que de l'**urée sanguine** et de l'**urée urinaire**.

IV. — Pareils effets, portant spécialement sur l'hyperglycémie et la glycosurie diabétiques, ne sont produits :

a) ni par une injection intra-veineuse de *sérum physiologique* ;

b) ni par une injection intra-veineuse d'*extrait provenant d'un autre organe que le pancréas* ;

c) ni par une injection intra-rachidienne d'une solution de *nucléinate de soude* qui provoque un accès de fièvre.

Concluziile lucrării lui Paulescu se consideră a fi un adevărat „Certificat de naștere al insulinei”

Выводы статьи Паулеску считаются настоящим «Свидетельством о рождении инсулина».

The conclusions of Paulescu's article are considered the real „The birth certificate of insulin”.

Evident, înainte de Paulescu mulți autori obțineau unele date care sugerau, că pancreasul este un organ cheie în geneza diabetului și că tot în el se găsește remediul pentru această boală ucigașă. Oricât de generoși am fi, nu se poate spune că vreunul dintre ei a obținut cu succes rezultate concludente și care nu au fost corect interpretate. Pe de altă parte, oricât de severi am fi, nu putem decât să acceptăm, că lucrarea publicată de Paulescu la 31 august 1921 a atins o înălțime în fiziologie, care nu poate fi depășită de toată activitatea de cercetare a semenilor săi (inclusiv echipa canadiană) între anii 1921 și 1923.

Datele obţinute de Banting şi Best în 1922 şi chiar cele obţinute de Collip, de asemenea în 1922 (hipoglicemia insulinică sau efectele anticetogenice ale extractului pancreatic), nu pot decât să fie considerate ca o confirmare a concluziilor Marelui Savant Român N. Paulescu.

Capitolul 19.

„Pancreina” și brevetul său

După descoperirea insulinei în 1921, Paulescu și-a continuat cercetările sale care vizează aplicarea terapeutică a „*pancreinei*”, considerată „*cheia tratamentului diabetului pancreatic*”. Eforturile sale din 1922-1923 au fost îndreptate spre problemele tehnice legate de purificarea extractului său pancreatic. După multe încercări, el a obținut un extract destul de înalt purificat, pe care l-a descris în cererea sa de brevet. Aprobarea cererii va veni la 1 aprilie 1922 cu nr. 6254. Iată textul integral al acestui brevet, care include în metoda de purificare a sa două etape suplimentare la procedura pe care a folosit-o la obținerea extractului în 1921. Din acest motiv, soluția care conținea extractul era extrem de puternică și putea produce glicemie foarte scăzută, uneori sub limitele de detecție ale metodelor folosite de Paulescu (numită de el „a*glicemie*”). Ulterior, Collip a făcut aceleași observații, folosind extractul său purificat preparat la începutul anului 1922. Ținând cont de facilitățile modeste de care dispunea, observațiile lui Paulescu evidențiază și mai mult acuratețea metodelor sale și perfecțiunea spiritului său de observație.

<u>PANCREINA</u>

<u>și procesul de producere a acesteia</u>

„***Dau acest nume principiului activ descoperit de mine în extractul de pancreas. Vezi: Paulescu Recherché sur le rôle du pancrèas dans l’assimilation nutritive, în Archives lnternationales de Physiologie, Liège, Vol., p. 85.***

Această substanță are proprietăți remarcabile care, atunci când este injectată în sângele unui animal devenit diabetic prin extirparea pancreasului, produce:

a) o diminuare sau chiar o suprimare tranzitorie a hiperglicemiei și glicozuriei;

b) o scădere a ureei sangvine și urinare;

c) o scădere a acetonei sangvine și urinare;

Pentru a izola cât mai mult pancreina de alte proteine, procedez în felul următor:

Respectând strict, iau o anumită parte din pancreasul proaspăt de la un animal recent sacrificat.

Glanda este bine tocată într-un aparat Broyeur-Latapie și sterilizată într-un cuptor.

La acest pancreas tocat se adaugă de zece ori la greutatea lui apă distilată, după care se agită de multe ori şi se introduce într-un răcitor.

După câteva ore, 6-24, pancreasul tocat este filtrat printr-o compresă sterilă de tifon dublu, pentru a elimina părțile solide foarte voluminoase.

Filtratul, care este tulbure are o culoare mai mult sau mai puțin trandafirie și la acesta se adaugă acid clorhidric pur (10 pp 1000) care formează un precipitat proteic abundent.

Precipitatul gri este separat cu un filtru de tifon steril și, deoarece lichidul este acid, se neutralizează cu sodă caustică.

Astfel se produce un precipitat proteic nou și abundent.

Noul precipitat este separat cu o hârtie Berzelius și sterilizat.

Lichidul filtrat este limpede și transparent, dar are totuși o reacție proteică.

În final, volumul acestui lichid este redus prin evaporare, la o temperatură care nu trebuie să depășească 50°C.

Pentru ca pancreina să fie utilizată în tratamentul diabetului uman, trebuie preparată în cantități mari, ceea ce necesită multe cheltuieli.

În plus, este absolut necesar ca la realizarea acestui preparat să se respecte măsuri stricte de antisepsie.

În același timp, toate cerințele fizico-chimice ale procesului trebuie respectate cu atenție în special ca temperatura lichidului să nu depășească 50°C.

Dacă acești pași diverși nu sunt urmați foarte riguros, medicamentul poate deveni fie un focar de infecție, provocând astfel un dezastru, fie își pierde acțiunea fiziologică.

Pentru a asigura îndeplinirea acestei condiții fundamentale de preparare, precum și pentru a menține standardul științific al produsului, consider necesar să se solicite un brevet.

Revendicare

Reclam invenția produsului organic pancreatic care, atunci când este injectat în sânge, produce o diminuare sau chiar o suprimare tranzitorie a simptomelor diabetului".

Comentariul nostru:

Pe scurt, munca asiduă și sistematică a lui Paulescu din 1911 până în 1922 a vizat izolarea secreției interne a pancreasului și a avut câteva etape importante:

1) dezvoltarea unei tehnici chirurgicale originale pentru ablația pancreatică (asociată uneori cu îndepărtarea unui lob hepatic pentru evaluarea cantitativă a glicogenului);

2) demonstrarea influenţei extractului pancreatic asupra funcţiei glicogene a ficatului (1907-1913);

3) enumerarea atentă a modificărilor biochimice apărute după ablația pancreatică totală la câini (1914-1915);

4) înregistrarea influenței administrării i.v. a extractului pancreatic la câini diabetici prin pancreatectomie, care a avut ca scop inversarea modificărilor biochimice, cum ar fi glucoză în sânge și urină crescute, uree și corpi cetonici (1916);

5) demonstrarea rolului fiziologic al „pancreinei", adică efectul înregistrat după injectarea i.v. la câini normali (1919-1920);

6) descrierea farmacodinamicii noului hormon;

7) demonstrarea specificului acţiunilor „*pancreinei*" (1921);

8) cererea de Brevet, intitulată „***Pancreina și procesul de producere a acesteia***", aprobată la 10 aprilie cu nr. 6254.

Trebuie menționat faptul, că în 1923, înainte ca Banting și Macleod să primească Premiul Nobel pentru „Descoperirea insulinei", Paulescu va publica încă două lucrări valoroase, care denotă eforturile sale de a purifica și de a utiliza în terapie „pancreina", ulterior ajunsă să fie cunoscută drept „insulină".

Iată rezumatele acestor două lucrări:

N.C Paulescu:

„*Unele reacții chimice și fizice aplicate extractului apos de pancreas pentru a elimina excesul de substanțe proteice*". *Arch. Int. Physiol, 31 May, 1923.*

Concluziile acestei lucrări sunt următoarele:

"*I. Sub influența succesivă a acidului clorhidric și a sodei caustice se obține un extract pancreatic apos, care este limpede, ușor de filtrat și eliberat de majoritatea substanțelor proteice în exces.*

[illegible] 1923

DIVERS PROCÉDÉS POUR INTRODUIRE L'EXTRAIT PANCRÉATIQUE DANS L'ORGANISME D'UN ANIMAL DIABÉTIQUE

par le Docteur N. C. Paulesco

Professeur de Physiologie à la Faculté de Médecine de Bucarest

(Roumanie)

III.

Dans deux articles précédents (¹), nous avons montré que l'extrait pancréatique, introduit dans l'organisme d'un animal diabétique, par une *injection intra-veineuse*, produit, entre autres effets, la diminution ou même la suppression de l'hyperglycémie et de la glycosurie.

Mais, l'extrait pancréatique peut encore être administré :

a) par la voie *bucco-stomacale* ;
b) par la voie *entéro-intestinale* (en lavement)
c) par *l'injection sous-cutanée*.

Ces divers procédés d'introduire l'extrait pancréatique ont-ils — sur l'hyperglycémie et sur la glycosurie — les mêmes conséquences que l'injection intra-veineuse ?

A. Voie bucco-stomacale

Lorsqu'on fait ingérer à un chien diabétique, par l'ablation du pancréas, un *extrait pancréatique*, trouble ou limpide, on ne constate ni diminution, ni suppression de l'hyperglycémie et de la glycosurie

(¹) Paulesco. Recherche sur le rôle du pancréas dans l'assimilation nutritive. I. Action de l'extrait pancréatique, injecté dans le sang, chez un animal diabétique. *Archives intern. Physiol.*, XVII, 1921, 25.
Idem. II. Quelques réactions chimiques et physiques appliquées à l'extrait aqueux du pancréas, pour [illegible] des substances [illegible] (*Archives intern. Physiol.*, XXI, 1923).

Prima pagină a unui articol publicat în 1923
N.C. Paulescu
Diverse proceduri pentru administrarea extractului pancreatic
la un animal diabetic, 10 august 1923.

Первая страница статьи, опубликованной в 1923 г.
Н.К. Паулеску
Различные способы введения экстракта поджелудочной железы
животному с диабетом, 10 августа 1923 г.

N.C. Paulescu
Different ways of administering pancreatic extract
to an animal with diabetes, August 10, 1923.

Acest extract își păstrează activitatea fiziologică, adică, atunci când este injectat în sângele unui animal cu diabet zaharat, induce printre alte efecte diminuarea sau suprimarea hiperglicemiei și glicozuriei.

El poate induce și o aglicemie totală.

II. O temperatură între 50°C și 100°C pare să distrugă principiul activ al extractului pancreatic.

În consecință, acest extract, tulbure sau limpede, nu poate fi sterilizat prin căldură.

Alcoolul (la 96%) precipită o parte din substanțele proteice. Rezultă un extract pancreatic alcoolic, limpede, care poate fi filtrat doar cu dificultate.

Dar, pentru a fi util la injectare intravenoasă, acest extract alcoolic trebuie mai întâi evaporat la o temperatură scăzută, ulterior reconstituit cu ser fiziologic normal. Astfel el își păstrează acțiunea, în timp ce precipitatul este inactiv.

Această lucrare, ca și lucrarea anterioară, demonstrează progresul continuu făcut de Paulescu în obținerea unui extract de pancreas tot mai pur, a cărui eficiență pare să fi fost atât de mare, încât să provoace o lipsă virtuală a glucozei în sângele animalelor. Producerea unui extract de pancreas, folosind tehnica indicată în această lucrare, demonstrează că el este foarte activ și poate fi folosit cu succes la om.

Știm că Paulescu a avut rezerve în privința aplicării lui la oameni din cauza dorinței sale de a evita efectele secundare neplăcute. În plus, trebuie spus, că la acea vreme nu avea nicio clinică, în care să aplice extractul. Singura lui încercare de a-l administra la om ar fi fost făcută asupra mai multor pacienţi, care au venit să-l vadă, în laboratorul său. Rezultatele acestor eforturi vor fi prezentate în următorul articol publicat tot în 1923.

În lucrare sunt prezentate cele trei modalități posibile de administrare a extractului pancreatic: pe cale orală, pe cale rectală (prin clismă) și prin injecție intravenoasă sau subcutanată. Datele sale arată clar, că singura cale de administrare a extractului pancreatic este injectarea intravenoasă sau subcutanată.

Concluziile acestei lucrări sunt următoarele:

a) introducerea extractului pancreatic la un animal diabetic, folosind calea oro-gastrică, nu produce nicio reducere și nicio suprimare a hiperglicemiei și glicozuriei.

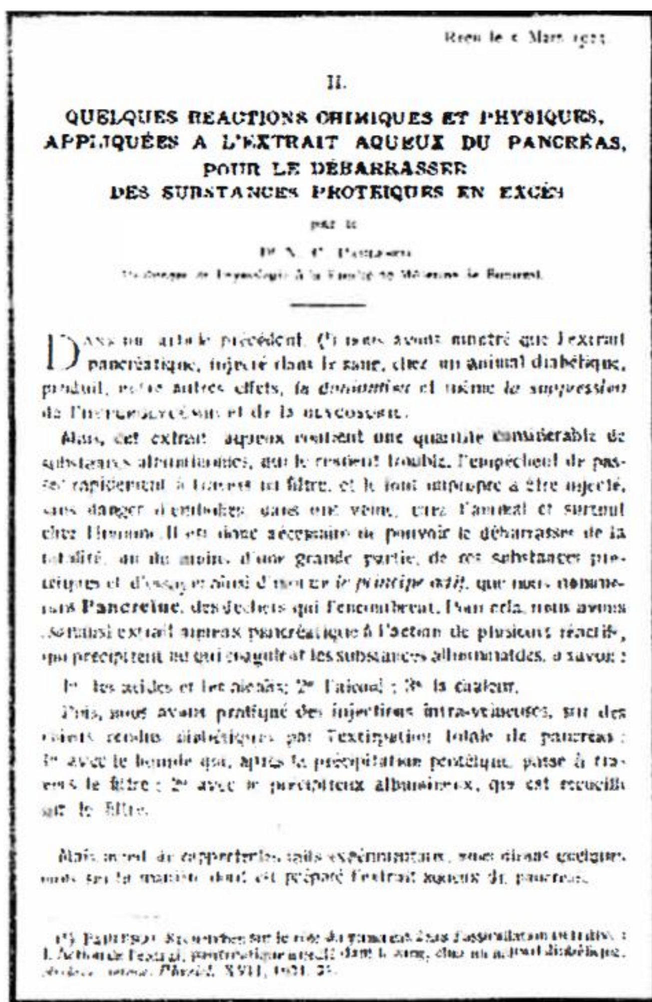
b) introducerea extractului pancreatic la un animal diabetic pe calea ano-intestinală (clismă) la fel nu produce nicio reducere și nicio suprimare a hiperglicemiei și a glicozuriei.

Aceste rezultate experimentale confirmă ceea ce se știa în medicina umană de mult timp, adică ingestia orală sau administrarea prin clismă a extractului pancreatic la diabetic nu modifică deloc valorile glucozei urinare (vezi Anexa II).

Este foarte probabil, ca mucoasa gastrointestinală să împiedice trecerea pancreinei (principiul activ al extractului pancreatic, a cărui moleculă trebuie să fie mare. În plus, sucul digestiv, probabil, distruge acest produs de natură pancreatică).

c) introducerea extractului pancreatic la un animal diabetic pe cale subcutanată produce o scădere sau o suprimare a hiperglicemiei și glicozuriei.

Același efect este similar cu cel obținut prin injectarea intravenoasă”.



Reçu le [illegible] Mars 1923

II.

QUELQUES RÉACTIONS CHIMIQUES ET PHYSIQUES, APPLIQUÉES A L'EXTRAIT AQUEUX DU PANCRÉAS, POUR LE DÉBARRASSER DES SUBSTANCES PROTÉIQUES EN EXCÈS

par le

Dr N. C. [illegible]

Professeur de Physiologie à la Faculté de Médecine de Bucarest.

Dans un article précédent (1) nous avons montré que l'extrait pancréatique, injecté dans le sang, chez un animal diabétique, produit, entre autres effets, *la diminution* et même *la suppression* de l'hyperglycémie et de la glycosurie.

Mais, cet extrait aqueux contient une quantité considérable de substances albuminoïdes, qui le rendent trouble, l'empêchent de passer rapidement à travers un filtre, et le font impropre à être injecté, sans danger d'embolies, dans une veine, chez l'animal et surtout chez l'homme. Il est donc nécessaire de pouvoir le débarrasser de la totalité, ou du moins, d'une grande partie, de ces substances protéiques et d'essayer ainsi d'isoler *le principe actif*, que nous nommerons **Pancréine**, des déchets qui l'encombrent. Pour cela, nous avons soumis l'extrait aqueux pancréatique à l'action de plusieurs réactifs, qui précipitent ou qui coagulent les substances albuminoïdes, à savoir :

1° les acides et les alcalis; 2° l'alcool ; 3° la chaleur.

Puis, nous avons pratiqué des injections intra-veineuses, sur des chiens rendus diabétiques par l'extirpation totale du pancréas : 1° avec le liquide qui, après la précipitation protéique, passe à travers le filtre ; 2° avec le précipité albumineux, qui est recueilli sur le filtre.

Mais avant de rapporter les faits expérimentaux, nous dirons quelques mots sur la manière dont est préparé l'extrait aqueux du pancréas.

(1) Paulesco. Recherches sur le rôle du pancréas dans l'assimilation nutritive : I. Action de l'extrait pancréatique injecté dans le sang, chez un animal diabétique. *Archives internat. Physiol.* XVII, 1921, [illegible].

Prima pagină a unui articol publicat în 1923

Первая страница одной из статей, опубликованной в 1923 г.

The first page of one article published in 1923.

În Anexa II la acest articol sunt relatate rezultatele primelor sale experimente clinice efectuate la doi pacienți: un bărbat de 43 de ani care prezenta „diabet slab”, și o femeie de 52 de ani, cu „diabet gras”, din păcate folosind doar administrarea rectală sau orală.

Concluziile acestor experimente, intitulate „Tratamentul diabetului uman”, sunt următoarele:

“*Experiența și observațiile noastre ne-au condus la următoarele concluzii privind tratamentul diabetului uman:*

1) introducerea într-un organism diabetic pe cale intravenoasă a extractului pancreatic eliberat de proteine, folosind acizi și alcaline, trebuie să fie cu siguranță foarte eficientă, pentru a ameliora sau suprima temporar boala, dar care lasă loc pentru accese de febră, ceea ce o fac inaplicabilă în practica medicală.

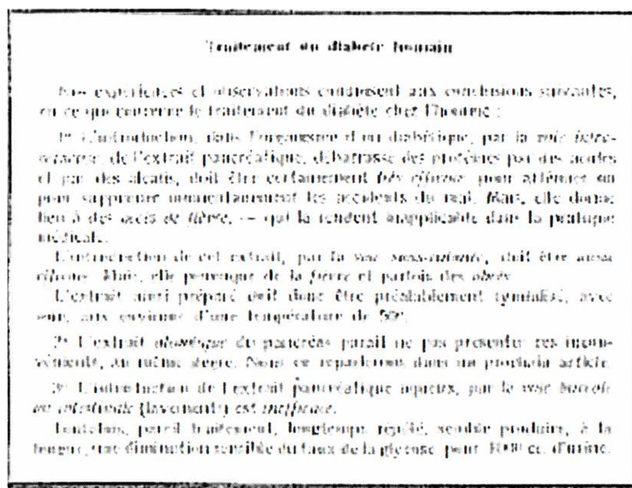
Introducerea acestui extract pe cale subcutanată pare să fie și ea eficientă, dar produce febră și uneori abcese.

Extractul astfel preparat trebuie sterilizat cu grijă la o temperatură de aproximativ 50°C.

2) extractul alcoolic pancreatic pare să nu prezinte acest inconvenient în aceeași măsură. Vom discuta acest lucru într-un articol viitor.

3) introducerea extractului apos de pancreas pe cale orală sau rectală (clismă) nu este eficientă.

În același timp, acest tip de tratament, repetat de multe ori, pare să producă o scădere semnificativă a glicemiei urinare”.



Traitement du diabète humain

Nos expériences et observations conduisent aux conclusions suivantes, en ce qui concerne le traitement du diabète chez l'homme :

1° L'introduction, dans l'organisme d'un diabétique, par la *voie intraveineuse*, de l'extrait pancréatique, débarrassé des protéines par des acides et par des alcalis, doit être certainement *très efficace* pour atténuer ou pour supprimer momentanément les accidents du mal. Mais, elle donne lieu à des accès de fièvre, — qui la rendent inapplicable dans la pratique médicale.

L'introduction de cet extrait, par la voie *sous-cutanée*, doit être aussi efficace. Mais, elle provoque de la fièvre et parfois des abcès.

L'extrait ainsi préparé doit donc être préalablement tyndalisé, avec soin, aux environs d'une température de 50°.

2° L'extrait *alcoolique* du pancréas paraît ne pas présenter ces inconvénients, au même degré. Nous en reparlerons dans un prochain article.

3° L'introduction de l'extrait pancréatique aqueux, par la voie *buccale ou rectale* (lavements) est *inefficace*.

Toutefois, pareil traitement, longtemps répété, semble produire, à la longue, une diminution sensible du taux de la glycose pour 1000 cc. d'urine.

Concluziile privind tratamentul diabetului uman

Выводы относительно лечения диабета у человека

Conclusions regarding the treatment of human diabetes

Din datele furnizate de autor putem observa cât de aproape a fost el după descoperirea insulinei de aplicarea ei clinică.

PARTEA A PATRA
„POST-DESCOPERIREA” INSULINEI

Din British Medical Journal, 13 septembrie 1969

Stimate Domn, în articolul dumneavoastră principal (23 august, p. 430) vă referiți la „*izolarea*” insulinei. Este plăcut de observat, că acest termen a înlocuit expresia „*descoperirea insulinei*”, care părea pur și simplu o ignorare pentru volumul mare de cercetări antecedente a căror izolare a insulinei a fost punctul culminant. Banting și Best sunt, în general, creditați ca fiind primii care au reușit să izoleze hormonul antidiabetic, dar acest lucru poate fi pus sub semnul întrebării. Recent am atras atenția asupra lucrării fiziologului român N. Paulescu care, practic, rămâne necunoscut.

N. Paulescu (1869-1931), un experimentator abil a preparat extracte pancreatice care au scăzut efectiv glicemia atât la câinii diabetici, cât și la câinii normali. Cercetările sale fuseseră întrerupte, din păcate, când germanii au ocupat Bucureștiul în 1916, iar lucrarea ce raporta rezultatele obținute nu a fost depusă decât în iunie 1921. În acel moment, Banting începea etapele inițiale ale experimentului și, prin urmare, nu ar fi putut ști despre munca cercetătorului român, care și-a obținut extractele din pancreas tocat de câine și de bovină. Metoda de extracție nu a fost diferită de cea dezvoltată independent de Banting și Best. Paulescu a numit extractul său pancreină. Banting și Best l-au numit isletin, mai târziu, la insistențele lui Macleod, schimbându-l în insulină, denumire sugerată inițial de Jean de Meyer în 1909. S-a demonstrat că atât pancreina, cât și isletina au proprietăți antidiabetice, dar în forma lor originală nici nu au fost potrivite pentru injectare subcutanată, deoarece aceasta a provocat iritații locale intense. Paulescu a observat acest lucru la un câine și, în consecință, nu a folosit această cale de administrare la pacientul uman. Banting și Best au început să trateze un pacient cu insulină subcutanată, dar au trebuit să renunțe la tratament din cauza umflăturii și roșeții locale ce au urmat. Din fericire pentru cei din urmă cercetători, Collip se afla lal moment în laboratorul lui Macleod din Toronto, ca membru al Institutului Rockefeller, și a pregătit foarte rapid un extract purificat, care a fost atât acceptabil, cât și eficient. Apoi a avut loc o ciocnire de interese și Collip a revenit la Edmonton.

Curând însă, compania Eli Lilly a obținut permisiunea de a-i explora posibilitățile comerciale. Ei și-au îndreptat vastele facilități de cercetare spre problema îmbunătățirii metodelor de extracție – enormitatea activității lor poate fi judecată din faptul că, folosind metoda convulsivă pe iepuri Collip, pentru standardizare, a utilizat 100 de mii de subiecţi în șase luni. Walden, unul dintre oamenii de știință ai lor, a conceput procedura de fracționare izoelectrică și acest lucru a făcut posibil ca până la sfârșitul anului 1922 să se producă insulină în cantități adecvate. Între timp, în România se formase un comitet în vederea perfecţionării extrasului lui Paulescu, dar nu existau facilităţi comparabile cu cele din Statele Unite, unde rezolvarea rapidă a

problemei făcea inutile eforturile ulterioare. Toată atenția s-a concentrat la Toronto, iar munca de pionierat a lui Paulescu a fost recunoscută insuficient și acum este în pericol de a fi uitată.

IAN MURRAY
Starthblane, Glasgow

Capitolul 20.

Lucrarea canadiană din 1921

Pe baza documentelor prezentate de Bliss [35] și a unei analize atente a datelor publicate de Paulescu în 1920-1921 [176-181], bine cunoscute canadienilor prin Macleod, care se pare că le citise în lunga sa vacanță în vara anului 1921, activitatea grupului canadian poate fi împărțită în trei perioade distincte:

1. Primul pas: între 17 mai și 30 iulie 1921, când Macleod a acceptat propunerea lui Banting de a începe un studiu experimental legat de diabetul la câini. Celebra „Banting Idee”, scrisă la 31 octombrie 1920 în caietul său, citată de el ca punct de plecare în „afacerea insulinei”, a fost următoarea: a lega ductele pancreatice ale câinelui, a aștepta degenerarea țesutului acinar, iar apoi a izola secreția internă „pentru ameliorarea glicozuriei” (!).

În timpul discuțiilor dintre Banting și Macleod, se pare că acesta din urmă, după ce s-a actualizat într-un domeniu până atunci necunoscut pentru el, a decis să folosească pentru experimente metoda de pancreatectomie în două etape a lui Hedon [77]. În prima etapă, după ce o mare parte a pancreasului a fost îndepărtată, o rămășiță, alimentată cu sânge intact, a fost trasă în sus prin peretele abdominal și suturată sau grefată chiar sub pielea câinelui. După cum a spus Hedon, animalul nu ar fi deveni imediat diabetic. În a doua etapă, o săptămână mai târziu, prin eliminarea restului de pancreas, animalul a devenit total depancreatizat, dezvoltând diabet. Macleod a sugerat, de asemenea, determinarea raportului glucoză/azot (denumit adesea D:N-dextroză/azot) ca indicator al stării diabetice.

Din amintirile ulterioare ale lui Banting și Best, reiese că planul lor de lucru era să scoată pancreasul degenerat de la câinii ligați, să pregătească un extract din acesta și apoi să îl administreze altor câini diabetici. Acest protocol final pare să fie încheierea discuțiilor cu Macleod, care, înainte de a pleca în lunga sa vacanță de vară, le-a dat instrucțiunile de despărțire. În caz contrar, ei trebuiau să rămână în contact, făcând corespondenţă pe tot restul vacanței,dar cartea lui Bliss oferă foarte puține informații despre acea „vară fierbinte”. În opinia mea, corespondența este cheia pentru a arăta că el

(Macleod) a citit lucrările lui Paulescu în timpul şederilor sale europene din acea vară.

La scurt timp după plecarea lui Macleod și urmând protocolul lor de lucru, Banting și Best au efectuat multe experimente care, în opinia lui Bliss, s-au încheiat cu un dezastru.

„*De fapt (după cum spune Bliss la pagina 67) întregul program de cercetare nu a fost departe de eșecul total. Banting și Best făcuseră experimente pe nouăsprezece câini. Paisprezece muriseră şi nu mai mult de doi dintre ei au fost incluși în planul de cercetare. Mai rămăseseră cinci câini cu ducte și doar doi dintre ei erau conform planului*".

În acest sens, este aproape sigur că Banting nu cunoştea lucrările lui Paulescu, așa cum nu știa aproape nimic despre diabet și cercetare. Best, care era încă student și angajat de Macleod să efectueze determinările biochimice pentru Banting, nu cunoștea, de asemenea, subiectul. Pe de altă parte, Macleod, care, între anii 1918 și 1920, a fost implicat în cercetarea metabolismului carbohidraților, în special în cea a glicogenului hepatic [118-125], era bine versat în subiectul diabetului, deoarece, împreună cu J J. Rickard publicase o carte despre această boală încă din 1913 [118].

Este o ironie a destinului, însă, că înainte de 1921, Macleod nu crezuse în originea pancreatică a diabetului, considerând că este „*o boală pur hepatică*". Este improbabil ca la acea vreme el să cunoască rezultatele lui Paulescu, publicate în volumul II „*Manual de fiziologie medicală*" spre sfârșitul anului 1920, unde în premieră se arată relația cauză-efect dintre pancreas și diabet, lansată de Lancereaux [104] și experimentată de von Mering și Minkowski [132], precum și dovezile sale privind izolarea hormonului antidiabetic numit „*Pancreină*". La sfârșitul capitolului de șapte pagini privind efectul „*Injectării intravenoase a unui extract pancreatic*", în urma concluziilor sale precise cu privire la scăderile spectaculoase ale glicemiei, ureei și corpilor cetonici, s-a afirmat clar:

„*Această descoperire – care aruncă o lumină asupra patogenezei diabetului – ne oferă, de asemenea, cheia pentru tratamentul acestui sindrom.*

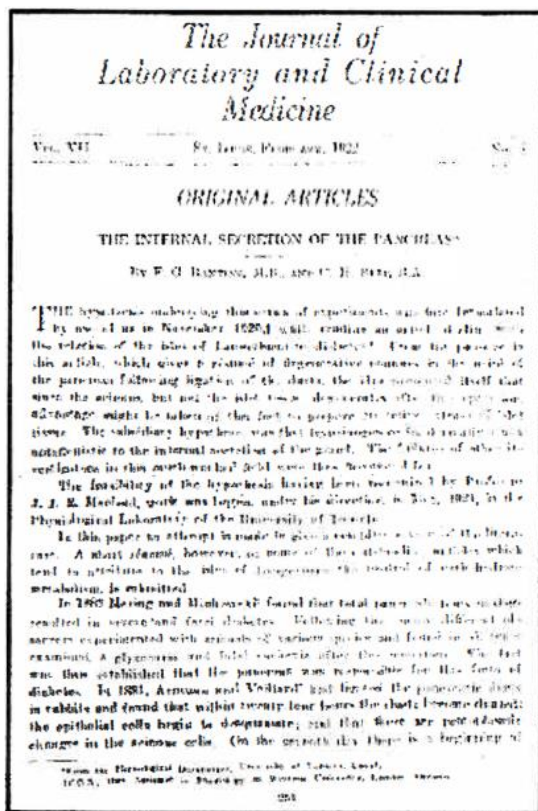
În acest moment, căutăm să aplicăm această metodă de tratament prin opoterapie și vom prezenta rezultatele noastre în următoarea ediție a acestui manual".

2. Al doilea pas: între 30 iulie și 21 septembrie foarte brusc şi pe neaşteptate , Banting și Best și-au schimbat radical tehnica de lucru. În mod ciudat, această tehnică este aproape identică cu cea descrisă de Paulescu în „Manualul de fiziologie medicală" menționat mai sus, precum și în cele patru scurte lucrări publicate în numărul din 23 iulie 1921 al „Compte Rendu des Séances de la Société de Biologie" (Paris).

Cum au putut ei să se documenteze atât de rapid cu metoda lui Paulescu? Răspunsul este oferit de Bliss la pagina 68-70 din cartea sa, unde a

menționat scrisoarea trimisă la 9 august 1921 de către Best lui Macleod în Scoția unde aceasta își petrecea vacanța, și în care spunea:

„*Am urmat instrucțiunile dumneavoastră în pregătirea extractului” și „Extractul pare să aibă un efect marcat*”.



The Journal of
Laboratory and Clinical
Medicine

ORIGINAL ARTICLES

THE INTERNAL SECRETION OF THE PANCREAS

Prima pagină a lucrării inițiale a lui Banting și Best din februarie 1922

Первая страница первичной публикации Бантинга и Беста от февраля 1922 г.

Front page of Banting and Best's first paper of February 1922.

Din această scrisoare putem concluziona, că Macleod le-a trimis un nou protocol de lucru, identic cu tehnica folosită de Paulescu în prepararea extractului său pancreatic: să felieze pancreasul, să-l răcească în soluția Ringher și să-l filtreze prin tifon și hârtie absorbantă, care elimina particulele solide. Singura diferență dintre cei doi este, că Banting și-a obținut extractul din pancreasul degenerat al câinilor săi. La scurt timp după aceea (pe 3 august), ei își schimbau tehnica, făcând extractul pancreatic din organe întregi obținute prin pancreatectomie. Ca și în protocolul lui Paulescu, s-a folosit, pentru prima dată, pancreas de bovine care era mult mai ușor de

obținut şi ei nu au mai revenit niciodată la protocolul lor inițial,care eşuase între timp. De asemenea, trebuiau să ignore raportul D/N propus de Macleod, dovedit a fi lipsit de valoare. La fel ca în protocolul de lucru al lui Paulescu, în august Banting și Best au cloroformat un câine și au făcut câteva extracte din pancreasul integru.

Că Macleod era conștient de experimentele lui Paulescu rezultă în mod clar din propriile sale cuvinte:

„*În timp ce această lucrare (lucrarea lor) era în curs de desfășurare la Toronto, o lucrare de Paulescu ne-a venit la cunoștință...*” (la aceasta revenim mai tarziu).

Astfel, pentru prima dată ei, de când începuseră să lucreze și abia după ce au adoptat protocolul lui Paulescu abandonând complet „marea idee a lui Banting” inițială, au obținut o scădere clară a glicemiei și ameliorarea simptomelor diabetului. Mai mult chear, efectul hipoglicemic a fost mai mare utilizând glanda întreagă proaspătă, mai degrabă decât pancreasul degenerat. S-a dovedit astfel, că prezența tripsinei în extractul pancreatic nu a redus efectul hipoglicemiant, așa cum a presupus pentru prima dată Banting și care a fost una dintre premisele majore pentru „*marea sa idee*”.

În cartea lui Bliss [35], aproape toate experimentele variate și dezordonate ale lui Banting și Best sunt descrise detaliat. Singurele care au dat rezultate pozitive au fost cele copiate de la Paulescu, care dovedise incontestabil mai devreme prezența în extractul pancreatic al unui hormon antidiabetic, lucru demonstrat clar în prima pagină a lucrării primare despre proprietăților lui fiziologice.

Așadar, Paulescu publică la 23 iulie patru scurte lucrări, care descriu diferite acțiuni ale extractului pancreatic [171-180]. Ultima publicație principală a fost cea din numărul de la 31 august al „Archives Internationales de Physiologie” [181]. Toate aceste lucrări erau cunoscute de Banting și Best înainte de a pregăti primul lor articol , care urma să fie publicat în numărul din februarie al „Journal of Laboratory and Clinical Medicine” [8]. Este bine cunoscut faptul, că această lucrare a fost aspru criticată de Roberts [215] în „British Medical Journal” din 16 decembrie 1922. Multe contradicții din ea sunt evidențiate și analizate cu atenție, ajungându-se la concluzia că:

„*Producția de insulină îşi are originea într-o serie de experimente greșit concepute, greșit conduse și greșit interpretate*”.

Este evident pentru noi acum, că Banting și Best au folosit excelentele concluzii ale lui Paulescu pentru a ilustra experimentele lor dezordonate și neconcludente. Aceasta este sursa confuziei lui Roberts, deoarece nu a putut explica rezultatele bune obținute dintr-o interpretare greșită a experimentelor necoordonate şi grăbite ale canadienilor.

Tot aici, Banting și Best au făcut (prima și ultima) referire la opera lui Paulescu într-o manieră care arată fie ignoranță totală și lipsă de experiență,

fie denaturarea intenționată a unei lucrări atât de clare încât nu putea permite nicio interpretare greșită.

Iată textul referitor la datele lui Paulescu:

„*Paulescu [19] a demonstrat recent efectul reducător al extractului de glandă întreagă asupra cantității de corpi de zahăr, uree și acetonă din sângele și urina animalelor diabetice.*”

După această afirmație scurtă, dar corectă, urmează cu:

„*El afirmă că injecțiile în vene periferice nu produc niciun efect, iar experimentele sale arată că a doua injecție nu produce un efect atât de marcat ca prima*”(!).

Daca prima propoziție oferă o imagine destul de corectă despre rezultatele lui Paulescu, a doua este total incoerentă și confuză, și dacă ea este o dovadă a incompetenței lor, cum au obținut mai apoi Premiul Nobel un an mai târziu, deoarece aceasta era lucrarea lor principală?

În opinia mea, denaturarea lucrării lui Paulescu a fost făcută în mod deliberat, pentru a distrage atenția de la faptul incomod, că descoperirea insulinei fusese deja realizată. Canadienii trebuiau să decidă care dintre cele două versiuni este adevărată.

3. Al treilea pas: este acela dinre 21 septembrie 1921 (când Macleod a revenit înapoi la Toronto din vacanțe) și februarie 1922, data primei publicări de către Banting și Best în „J. laborator. Clin. Med.” [8]. În această perioadă, după prima prezentare orală din 30 decembrie 1921, Banting, pe de o parte, și Macleod, pe de altă parte, au încercat să-și aducă cât mai mult credit posibil pentru descoperirea hormonului antidiabetic. În cartea lui Bliss [35], lupta aprigă dintre echipa canadiană (Banting, Macleod, Best și Collip) este descrisă detaliat. Banting, la fel ca și Macleod a simțit, şi pe bună dreptate, că învingătorul va fi cel care va aplica cu succes extractul pancreatic în tratamentul diabetului uman.

Din acel moment, Banting a devenit din ce în ce mai agresiv și răzbunător. În discuția pe care a purtat-o cu Macleod (celebrele „certuri din septembrie”), el l-a amenințat pe acesta, că îl va pleca la clinica Mayo sau la Institutul Rockefeller. În fața acestui comportament neașteptat, Macleod avea să răspundă:

„*În ceea ce mă privește, eu sunt Universitatea din Toronto*”. Best își amintește mai târziu că, după ce părăsiseră biroul lui Macleod, Banting spuse cu ură „*Îi voi arăta nenorocitului, că el nu este Universitatea din Toronto*”.

Discuția aduce în prim-plan lipsa totală de caracter a lui Banting, care cu doar câteva luni mai devreme, a căutat cu umilință o oportunitate de a lucra în laboratorul lui Macleod. Vocabularul său dezgustător nu poate fi explicat decât prin natura sa dificilă, care depășea toate limitele. Avea să devină diabolic, atacând violent atât pe Macleod, cât și pe Collip, forțându-i să părăsească „*Coșul crabilor*” din Toronto.

Ținând cont de această atitudine răzbunătoare a lui Banting, Macleod a sugerat să-și continue munca cu extract de glandă degenerată, știind că ea nu ar da nici un progres. Le-a spus clar, că rezultatele lor nu sunt suficient de bune și că vor trebui să repete experimentele pentru a obține altele mai multe și mai bune. Puținele experimente efectuate în octombrie 1921 nu oferă date noi utile. Între timp, potrivit lui Bliss, undeva între octombrie și decembrie 1921, Banting și Best au citit lucrările lui Paulescu și au încercat să ne convingă, că interpretarea voit greșită a minunatelor date rezultă din ignoranța și lipsa lor de experiență în cercetare. În plus, ea dă alte două posibile motive pentru neglijarea lui Paulescu:

„*Cel mai probabil este că Paulescu a fost neglijat pentru că, după cum indică lectura și notele lui Banting, perechea i-a neglijat aproape pe toți cei care lucraseră la extracte pancreatice înaintea lor. Nu era evident că toți precursorii nu reușiseră să găsească secreția internă? Dacă alții lucrau chiar acum la extrase Banting și Best, precum studenții moderni îndrăgostiți de ideile lor pe care cred ei, că nimeni altcineva nu le-a avut vreodată, poate nu și-ar fi dat seama clar – cu siguranță nu se descurcau la fel de bine ca cei din Toronto. Căci dacă le-ar fi mers la fel de bine sau doar puțin mai bine, ar fi fost pe cale să înceapă să experimenteze pe oameni. Spre deosebire de istoria multor descoperiri științifice recente, cum ar fi structura ADN-ului, nu există nicio dovadă, că cercetătorii din Toronto au crezut că se află într-un fel de competiție rasială cu străinii pentru a fi primii, care obțin secreția internă. Prejudecățile lor intelectuale, emoționale și experiențiale erau în întregime îndreptate spre binele propriilor încercări*".

Cu regret, nu putem fi de acord cu acest punct de vedere din următoarele motive: Bliss însuși ne furnizează date, care arată graba extraordinară cu care Banting, precum și Macleod, și mai târziu Collip, au reușit să ducă la bun sfârșit marea descoperire prin aplicarea ei la omul diabetic. În urma publicării lucrărilor lui Paulescu, care impresionaseră profund pe cei doi (Scott și Murlin) dintre cei trei americani (Kleiner era al treilea), care studiaseră efectele extractelor pancreatice la animale, în multe părți ale Americii au continuat cercetări intense pentru a produce un extract de pancreas în tratamentul diabetului zaharat. Banting, Macleod și Collip știau despre asta, ceea ce explică graba cu care au acționat în ianuarie-februarie 1922.

Cum altfel ar putea fi explicate insistențele lor de a li se permite să folosească „*extrasul murdar*" pe 11 ianuarie 1922?

Deja această cursă începuse cu câteva luni mai devreme, așa cum se poate vedea în scrisoarea adresată de Macleod ca răspuns la o anchetă a lui Joslin din 21 noiembrie 1921:

„*Este adevărat că am lucrat asupra influenței extractelor pancreatice, care au dat rezultatele cele mai încurajatoare, dar aș ezita mai degrabă să încerc aplicarea lor în tratamentul diabetului uman până când nu vom fi*

absolut siguri de ele. Dr. Banting și domnul Best, care au făcut această lucrare, urmează să-și raporteze constatările la reuniunea Societății de Fiziologie de la New Haven, moment în care ne așteptăm să fim în măsură să ajungem la o concluzie definitivă. Pot spune în privat – cred că avem ceva care poate fi de valoare reală în tratamentul diabetului și că ne grăbim experimentele cât mai rapid posibil” [Bliss, p. 96].

Acest text demonstrează că „*cursa contra cronometru*” începuse în toamna anului 1921, adică imediat după ce grupul canadian consultase lucrările lui Paulescu și își dăduseră seama, după ce le copiase, că într-adevăr descoperiseră secreția pancreatică endocrină, dar nu se reușise s-o aplice la om. Pentru Macleod, cel puțin, devenea evident, că în domeniul cercetării fundamentale, datele lui Paulescu erau destul de complete. Astfel, atunci când l-a invitat pe Collip să se alăture echipei, scopul său a fost purificarea extractului în vederea administrării acestuia la om. Lui Banting îi lipsea finețea de a înțelege poziția lor reală în această „*afacere cu insulina*”, dar a simțit instinctiv, că aplicarea clinică ar fi un pas foarte important pentru ei. Probabil nu întâmplător, în perioada decembrie 1921 și februarie 1922, Collip a abordat acele aspecte ale lucrării lui Paulescu, precum efectul antiketogenic al extractului pancreatic pe care Banting și Best nu îl studiaseră, dar despre care, spre surprinderea lor, Macleod l-a adus în discuție la reuniunea de la New Haven din 30 decembrie 1921.

Capitolul 21.

Când și cine a descoperit cu adevărat insulina?

Timp de o jumătate de secol răspunsul oficial la această întrebare a fost simplu și categoric: în 1921 de către Banting și Best din Toronto. În mod indecent, Best afirmă același lucru în manualul său de fiziologie din 1936, chiar și atunci când Collip (care declarase profetic, că adevărul despre descoperirea insulinei va ieși la iveală după ce toți ei vor fi morți) era încă viu. Cel mai bun și ultimul supraviețuitor al echipei canadiene a murit acum aproape 50 de ani, în 1978.

La scurt timp după atribuirea controversată a **Premiului Nobel** în 1923 lui **Banting** și **Macleod**, mai multe încercări de a stabili rolul avut de membrii echipei canadiane în această „*afacere științifică*” a secolului, au fost suprimate foarte brutal și eficient. Chiar și după moartea lui Macleod (1935), Banting (1941) și Collip (1965), poziția din ce în ce mai importantă a lui Best în cercurile științifice a făcut dificilă abordarea subiectului despre povestea reală a descoperirii insulinei. Publicațiile lui Ian Murray din 1969-1971 [147-149] au constituit o excepție din două motive: ele au pus sub semnul întrebării prioritatea canadienilor în această descoperire și, pentru

prima dată, au ridicat problema onestității canadienilor în ceea ce privește citarea lor a operei lui Paulescu.

După moartea lui Best în 1978, **adevărul a început treptat să iasă la suprafață, așa cum declarase Collip în mod profetic în 1941**. **Cartea lui Bliss** [35] **a avut ca scop principal evidențierea contribuției lui Collip şi Macleod la descoperirea insulinei**. Cu toate acestea, el a fost obligat să discute şi despre locul lui Paulescu în această mare realizare științifică, în timp ce încerca cu disperare să evite adevărul inevitabil, care a fost bine documentat şi prezentat de diabetologul scoțian imparțial Ian Murray: adevăratul descoperitor al insulinei indiscutabil este N.C. Paulescu. Dar vom reveni la aceasta mai târziu.

Mesajul principal al cărții lui Bliss era, că cele mai importante aspecte ale muncii de punere în practică a descoperirii au fost realizate de Collip și Macleod. Întrucât, sub îndrumarea lui Macleod, Collip a reușit să purifice extractul pancreatic abia în 1922, momentul descoperirii sale ar fi trebuit să fie transferat în ianuarie 1922. Cum poate fi modificată data unei astfel de descoperiri la șaptezeci și cinci de ani după ce ea fusese deja stabilită?

În această situație, dilema este mare. Dacă descoperirea insulinei trebuie să rămână datată la 1921 și nu poate fi mutată la un alt an, e logic să se refere strict la experimentele efectuate pe animale, deoarece nu s-a raportat nicio administrare umană în 1921. Cine a publicat în 1921 asemenea date? Doar Paulescu. Unde a fost efectuată această cercetare? În Bucureşti. Unde au fost publicate lucrările lui? La București, Paris și Liège. Acesta este motivul pentru care, conform logicii dictate de Bliss, hormonul pancreatic antidiabetic a devenit o descoperire strict europeană așa cum a fost într-adevăr și așa cum va rămâne în Istoria Medicinii pentru totdeuna.

Ca meritul pentru descoperirea insulinei să rămână în Canada, Bliss susține, că descoperirea insulinei trebuie identificată în momentul în care ea a fost utilizată cu succes la om. În această situație, meritul ar trebui să revină lui Collip (purificatorul extractului), lui Macleod (coordonatorul acestei activități) și Campbell (care a făcut prima injecție reușită de insulină la om). Datarea descoperirii trebuie trecută în 1922, anul în care au avut loc aceste evenimente și când s-au scris publicații despre ele [10-14, 50].

Întârzierea cu un an a acestei date a fost probabil considerată inacceptabilă. În 1933, Bliss [37] face un compromis important: plasează descoperirea insulinei în 1921 și îl adaugă pe Paulescu la grupul canadian (Best, Macleod, Banting și Collip), prezentându-i pe toți cinci drept „descoperitori ai insulinei".

Presupuşii descoperitori, conform lui Bliss în 1993, sunt şi rămân: Banting, Macleod, Best, Collip.

Acesta este primul dintr-o serie de compromisuri, pe care Bliss și istoriografia canadiană vor trebui să le facă cu privire la subiectul abordat. Ele sunt dictate de faptul, că fiecare membru al echipei canadiene a oferit

versiuni diferite ale momentului descoperirii, în efortul de a-și însuși fiecare personal cât mai mult merit posibil. Collip totuși este o excepție, deși el a fost principalul arhitect al primei aplicări a extractului pancreatic la om, și nu a considerat acest lucru ca fiind mai mult decât o simplă realizare tehnică. Totuşi, rămân a fi multe discrepanțe în versiunile oferite de canadieni.



Presupușii descoperitori ai insulinei, conform lui Bliss în 1933,
de la stânga la dreapta: F.G. Banting, J.J. Macleod, C.H. Best, J.B. Collip

Предполагаемые первооткрыватели инсулина, согласно Блиссу
в 1933 г., слева направо: Ф.Г. Бантинг, Дж.Дж.Р. Маклеод, Ч.Х. Бест,
Дж. Б. Коллип

The alleged discoverers of insulin, according to Bliss in 1933,
From left to right: F.G. Banting, J.J.R. Macleod, C.H. Best, J.B. Collip

Deși nu era un fapt foarte cunoscut, **adevăratul descoperitor al insulinei a fost Nicolae C. Paulescu** și nu cei doi canadieni: Frederick Banting și Charles Best.

Potrivit lui J.J.R. Macleod, descoperirea insulinei, așa cum este folosită în tratamentul diabetului (deci nu ca cercetare fundamentală, el știa că este un alt pas preliminar, dar esențial, deja făcut înaintea lor de către Paulescu):

„…a depins de eforturile comune ale mai multor cercetători, care lucrează sub conducerea mea, dintre care Dr. **Banting** a fost unul dintre ei". Sau „*Prin efort concentrat pentru coordonarea de care am fost responsabil, am dat științei în mai puțin de un an o lucrare de cercetare practic finalizată*".

Viziunea lui Banting de asemenea diferă:

Banting a fost dispus să-l crediteze pe Macleod cu o execuție: „cea mai admirabilă” a investigației acțiunii fiziologice a insulinei, începând – în mintea lui – în jurul datei de 1 februarie 1922, „...cu mult înainte de acea dată, cum credea Banting, că el și Best descoperiseră insulina” [Bliss, p. 199].

Perspectiva lui Best asupra acestei descoperiri plasează evenimentul în vara anului 1921:

„*Lucrările din lunile de toamnă, raportate în cele două lucrări ale noastre (prezentând experimentele efectuate numai pe animale), a fost realizată în totalitate de Banting și de mine”. „Am beneficiat de sfatul dr. Macleod, dar el afirmă că ni s-a oferit posibilitatea de a demonstra în mod concludent eficiența extractului nostru asupra animalelor diabetice și la pacienți înainte ca ceilalți membri ai personalului fiziologic să participe în această lucrare*” (nu este adevărat, deoarece studiul lor clinic din 11 ianuarie a fost un eșec total şi care a avut loc în **1922** și nu în **1921**).

Bliss, în cartea sa [35], a avansat atât de multe ipoteze despre descoperirea insulinei încât, la sfârșitul capitolului: „***Cine a descoperit insulina?***”, răspunsul la această întrebare a fost lăsat pentru viitor. Poate cea mai apropiată definiție a fost cea derivată din citatul lui Darwin, conform căreia Bliss spunea că „*insulina a fost descoperită anume atunci când au fost prezentate dovezi convingătoare ale existenței sale*”.

Cine a fost primul cercetător care a prezentat rezultate atât de convingătoare? Desigur, răspunsul (ceea ce nu este convenabil canadienilor) este limpede: N.C Paulescu. **Data acestei descoperiri: 31 august 1921!**

Tot Bliss în cartea sa [35], se străduieşte să evite acest fapt, considerând lucrările lui Zuelzer, Scott, Murlin, Kleiner ca de importanță egală cu ale lui Paulescu. În opinia noastră, lucrările lor nu pot fi în niciun fel comparate cu cele ale Savantului Român. Aceasta este şi opinia lui Sir E. Sharpey-Schaffer datată tocmai din 1926 (224) în care, după ce a prezentat critic datele obţinute de Zuelzer şi de alţi precursori, afirma:

„*Acestea nu se aplică lui N.C. Paulescu din București. Experimentele sale, începute în 1916, dar întrerupte de invazia germană a României, au fost publicate în 1921. El a stabilit clar, că câinii deveniți diabetici prin extirparea pancreasului prezintă toate semnele diabetului sever: (1) creșterea zahărului în sânge și prezenţa sa în urină; (2) creșterea corpurilor de acetonă în sânge și apariția lor în urină; (3) creșterea ureei în sânge și urină – aceste semne pot fi făcute să dispară prin injectarea intravenoasă a extractului pancreatic. Extractul pe care l-a folosit a fost făcut din pancreas proaspăt cu apă distilată şi gheață, „sterile autant que possible”,care era introdus treptat într-o venă a unui câine diabetic, iar efectele sale în scurt timp au fost de a scădea nivelul zahărului din sânge la normal sau chear mai mic și de a reduce sau elimina foarte mult glicozuria*”.

În experimentele ulterioare, Paulescu a încercat izolarea substanţei active (denumită de el pancreină) prin supunerea extractelor apoase la acţiunea acizilor şi alcalinelor, a alcoolului şi căldurii. Tot el a constatat ,că fierberea distruge activitatea și că un extract din care majoritatea proteinelor au fost precipitate de alcool sau prin neutralizarea extractului acidificat cu sifon conține substanța activă. La fel el a mai stabilit, că nu s-a obținut niciun efect printr-o administrare orală.

În același an, în care Paulescu și-a publicat primele experimente, au început investigații pe acest subiect de către J.C. Banting și C.H. Best, care au condus la rezultate practice importante".

Iată o prezentare foarte precisă și concisă a datelor lui Paulescu, așa cum o face Macleod în același an: 1926 [125]. Dacă luăm în considerare faptul că, potrivit lui Bliss, „*Posibil Murlin la Rochester sau Scott în Columbia, ambele interese ale cărora au fost reînnoite de publicațiile lui Paulescu ei ar fi publicat marea lucrare*". Putem concluziona, că opera lui Paulescu a avut o largă circulație în rândul importanţilor oameni de știință, implicați în studiul secreției interne a pancreasului. Lucrările sale au fost într-adevăr convingătoare, împlinind maxima lui Darwin, citată de Bliss, de „*Credit pentru omul care convinge lumea*". Faptul că doar F.G. Banting și C.H. Best au citat în mod eronat lucrarea lui Paulescu, sugerează, că prezentarea lor extrem de distorsionată a fost rău intenționată.

La finalul acestui capitol, voi prezenta ceea ce a gândit Collip despre descoperirea insulinei. La pagina 238 el e citat de Bliss:

„*În anii următori, Collip a fost foarte reticent să vorbească sau să scrie despre descoperire, spunând că adevărul se găsește în publicațiile științifice și ar putea apărea după ce toți ei vor muri*".

Mulțumesc, Collip, pentru părerea ta profetică. Deci adevărul trebuie găsit în publicațiile științifice! Ce publicații au făcut canadienii în 1921?

Închei acest subiect cu distincția clară pe care Collip, un imparțial și adevărat om de știință, a făcut-o între descoperirea insulinei și aplicarea clinică a acesteia:

„*Tocmai în acest moment este problema mea să izolez într-o formă adecvată administrării umane principiul, care are puteri atât de minunate şi a căror existență mulți au bănuit-o, dar nimeni nu a dovedit-o până acum. Dacă substanța funcționează asupra omului, va fi o mare binefacere pentru medicină, dar chiar dacă nu funcționează, a fost adăugată cel puțin o piatră de temelie în construcţia metabolismului carbohidraților*". (Dintr-o scrisoare trimisă de Collip către H.M. Tory, președintele Universității din Alberta, la 8 ianuarie 1922).

De aici reies niște concluzii care aduc câteva clarități în această descoperire:

(1) cea a cercetării experimentale fundamentale,efectuată exclusiv asupra animalelor, care a dus la descoperirea hormonului antidiabetic și la

definirea proprietăților lui fiziologice,(meritul pentru aceasta aparținând în totalitate lui Paulescu) la Bucureşti în 1921. După cum a spus pe bună dreptate Ian Murray [140-149], lucrarea publicată de Banting și Best în februarie 1921 [8], în care au doar date experimentale prezentate la animale, deși calitativ inferioare celor ale lui Paulescu, ar putea fi considerată, în cel mai bun caz, drept o confirmare.

(2) a doua etapă a descoperirii, care a însemnat punerea ei în practica clinică, clar intenționată de Paulescu, a fost realizată pentru prima dată totalmente de către canadieni la Toronto în 1922 etapă în care, actorul principal a fost Collip, sub conducerea lui Macleod.

Într-adevăr, în subiectul cu insulina, există suficientă glorie pentru toți. În primul rând, pentru Paulescu cu munca sa febrilă de 15 ani și pentru echipa Canadei care, printr-o magnifică luptă „internă” a reușit, în sfârșit, să pună în practică marea descoperire. Odată cu aceasta şi nu fără regret, marea minciună medicală a secolului al XX-lea va fi pusă de acum încolo în mișcare.

Întrucât punctul de vedere logic care dă meritul descoperirii insulinei în întregime lui Paulescu, nu a putut fi acceptat de canadieni, iar Bliss a fost obligat să găsească o modalitate de a evita acest adevăr, minimizând contribuțiile românului și afirmând cu părtinire că:

„*Paulescu făcuse mai puține experimente decât Kleiner, și nu în ultimul rând pentru că trebuie să fi fost împiedicat de tehnicile foarte primitive, pe care le folosea în măsurarea zahărului din sânge. Această tehnică a produs și niște cifre remarcabil de scăzute, aproape sigur bazate pe eroare*” (p. 42).

Ne putem aminti aici, că Bliss a fost foarte impresionat de experimentele lui Collip pe iepuri când, potrivit lui (p. 109):

„*Analiza ulterioară a sângelui indică lipsa virtuală a glucozei*”.

De ce ar pune la îndoială Bliss validitatea rezultatelor lui Paulescu, care nu au fost niciodată respinse în timp ce el,, cu entuziasm și admirație a acceptat datele similare ale lui Collip? Trebuie precizat că fenomenul de „glicemie”, semnalat de Paulescu, avea să fie confirmat ulterior şi de alţi autori (114). Cu toate acestea, Bliss este inconsecvent pentru că, în urma criticilor lui Paulescu,el continuă apoi să-l justifice afirmând:

„*Pe de altă parte, rezultatele lui arătau foarte bine, experimentele sale erau mai variate decât ale altora și intenționau clar să persiste*” (p. 42).

Într-adevăr, parcă ar contrazice această prezentare favorabilă și la pagina 210 unde tot el declară:

„*Poate că Paulescu și-ar fi purificat extractul; acest lucru nu poate fi cunoscut, totuși opinia noastră este că resursele sale limitate, tehnicile primitive și concepțiile teoretice greșite l-ar fi reținut*”.

Dacă rezerva sa cu privire la posibilitatea lui Paulescu de a purifica acest extract ar putea fi înțeleasă, pentru că nu cunoștea brevetul său

prezentat în Prologul 3, afirmațiile despre „concepțiile teoretice greșite” sunt imposibil de înțeles. După cum am afirmat mai devreme, niciunul dintre colegii săi nu a demonstrat o percepere atât de clară a diabetului ca și el.

O altă afirmație negativă despre rezultatul lui Paulescu a fost, că nu a reușit să convingă pe nimeni, că anume el este descoperitorul secreției interne a pancreasului, motiv pentru care lucrările sale nu fuseseră recunoscute pe scară largă.

Această declarație este total lipsită de adevăr, așa cum demonstrează însuși Bliss de mai multe ori în cartea sa [35]. La paginile 144 -145, cu referire la vizita făcută de Banting lui Murlin în Rochester, la un moment dat (vara 1922) când „*situația insulinei a fost un coșmar” pentru că „orice încercare de a crește cantitatea de extract produsă în Toronto a eșuat*” Bliss se referă la opera lui Murlin din 1916, care, deși începuse bine, în cele din urmă „s-a dus pe o cale lungă și oarbă”. Potrivit lui Bliss: “*Murlin a abandonat problema extractelor pancreatice până în octombrie 1921, când rezultatele lui Paulescu l-au încurajat să reînceapă lucrul. Făcea progrese interesante cu experimentele privind coeficientul respirator la animale, atunci când Banting a venit la Rochester, la sfârșitul lunii mai, pentru a administra insulină lui Havens. Murlin l-a întâlnit acolo și a aflat mai multe despre metodele din Toronto, lansând mai apoi împreună cu colegii săi de la Universitatea din Rochester, un program febril de preparare și testare a extractelor*”.

Astfel, putem observa, că Murlin a fost influenţat de rezultatele lui Paulescu pentru a-și reîncepe cercetarea, folosind metodele acestuia din urmă, așa cum a afirmat şi în lucrarea sa din 1923 [141].

În plus, această întâlnire dintre Banting și Murlin trebuie să fi vizat și rezultatele lui Paulescu. Chear dacă ar fi citat în mod eronat lucrările acestuia în articolul publicat de Best cu câteva luni mai devreme,ei ar fi avut ocazia la această întâlnire să-și corecteze eroarea.

Contrar afirmațiilor lui Bliss, precum că lucrările lui Paulescu nu s-au bucurat de o atenție largă, trebuie menționat că, la câteva luni după publicarea lor, atât în Europa, cât și în America de Nord cercetători precum Scott, Murlin, Macleod și Sharpey-Scaffer au apreciat foarte mult rezultatele sale. Chiar și Banting cu Best au fost suficient de „*indiferenți*” pentru a-l cita, deși acest lucru a fost făcut într-o manieră „originală”.

Capitolul 22.

„Coșul crabului” din Toronto

Ceea ce s-a întâmplat la Toronto în 1921-1923 a fost, într-adevăr, o poveste unică și ciudată. Ceva legat în primul rând de etică și morală.

Totul a început cu o „***mică idee a lui Banting***”, scrisă într-o noapte, la sfârșitul anului 1920, în caietul său.

„*Ligați canalele pancreatice ale câinelui. Țineți câinii în viață până când acinii degenerează părăsind insulițele. Încercați să izolați secreția internă a acestora pentru a ameliora glicozuria*”.

După cum a remarcat Bliss (p. 50):

„*Speculațiile despre ceea ce „trebuie” să fi crezut Banting sunt periculoase, deoarece toate relatările despre inspirația sa vin numai după ce viața lui a fost schimbată de consecințele acesteia. După cum se va vedea în mod repetat în această istorie, Banting nu a fost un ghid precis și de încredere al evenimentelor la care a participat. El cita din memorie și întotdeauna incorect*”.

Ideea de a liga ductul pancreatic nu a fost una nouă. Mulți cercetători, începând cu Claude Bernard au folosit această tehnică pentru a demonstra relația dintre diabet și pancreas. Producerea unui extract dintr-un pancreas „degenerat” a pornit de la conceptul greșit, precum că acinii conțineau o cantitate mare de tripsină, care poate distruge activitatea presupusului hormon insular.

Ulterior, această idee „mică” și incorectă a fost total abandonată de Banting și Best. În ciuda acestui fapt, cu timpul, „***ideea mică***” avea să devină „***Ideea cea mare a lui Banting***”. Ar fi principalul argument invocat de el pentru a-și susține prioritatea în descoperire. Este o ironie a soartei că, după câteva luni de experimente dezordonate, efectuate în primăvara-vara lui 1921, și după încă un an de lupte cu Macleod și Collip, reușește să-și însușească meritul unei descoperiri deja făcute în totalitate de Paulescu la București, cu multe luni înainte.

Este demn de remarcat faptul că, la începutul anului 1922, situația lui Banting în grupul de cercetare din Toronto a devenit precară, ca urmare a eșecului încercării sale de la 11 ianuarie de a utiliza extractul lor preparat împreună cu Best pe un pacient cu diabet-un tânăr de 14 ani. In consecinţă grupul de cercetare a fost extins de Macleod cu noi membri. Collip, Noble, Hepburn, Campbell și Fletcher au fost implicați în probleme despre care Banting era total în necunoaștere. De fapt, niciuna dintre lucrările acestor grupuri de cercetare nu s-a dovedit a avea vreo valoare decât în activitatea de purificare a extractului pancreatic, pentru care Macleod l-a introdus pe Collip în echipă.

Banting, în lipsa oricărei activități de cercetare, a simțit că, pentru a câștiga meritul în munca depusă de ceilalți membri ai echipei, manevrele din spate erau mai importante decât lucrul concret, de laborator. „Sindromul Banting" s-a agravat brusc, când Collip a reușit purificarea extractului pancreatic și, mai ales, când l-a numit „*extractul Colllip*", iar pe 23 ianuarie l-a folosit cu succes în tratarea aceluiași tânăr pacient, la care Banting eșua zece zile înainte.

La 3 mai 1922, la Washington DC, la reuniunea Asociației Medicale Americane, Macleod a prezentat descoperirea insulinei, bazată pe tratamentul cu succes al extractului Collip la mai mulți pacienți. La această întâlnire nu au participat Banting și Best, invocând costul ridicat al transportului public de la Toronto la Washington.

Întrucât Collip era foarte apreciat de Macleod, ambii au devenit dușmanii săi de moarte (ai lui Banting). A fost perioada în care a răspândit zvonul, că Macleod ar fi dorit să-i fure munca în rândul personalului universității, în special printre cei despre care se știa că au o animozitate față de Macleod.

În vara anului 1922, situația lui Banting, care era aceea de a părăsi Toronto cu mâinile goale, s-a schimbat radical datorită unui concurs de circumstanţe, ce vor fi discutate mai târziu. Această combinație de evenimente include și faptul că, în vara anului 1922, perioada crucială pentru punerea în practică a descoperirii insulinei, Macleod a comis greșeala de a părăsi Toronto în vacanța obișnuită de vară, în timp ce Collip, speriat de agresiunea fizică repetată, avea și el să plece din Toronto nehotărât în această luptă, iar Banting a rămas singurul „luptător din ring". Era un fel de lup rămas să păzească oile, pe care în aceste împrejurări, le-a înghițit una după alta. După cum menționează Bliss:

„*Schimbarea stării materiale a lui Banting în această vară a anului 1922 a fost aproape totală" (p. 193).* Pentru aceasta o contribuție esențială a avut-o George Clowes. El i-a convins pe oamenii de știință cu acreditări impecabile (Allen, Joslin și Geyelin, printre alții) că el, Banting era un adevărat „*om al insulinei*",după cum bine a înțeles Bliss, de la Clowes.

„...i-a fost cu siguranță util din punct de vedere tactic să-l aibă pe Banting ca un fel de aliat personal, hrănindu-l pe Clowes cu informații din interior despre atitudinile și deciziile membrilor de frunte ai Comitetului de insulină din Toronto" (p.193).

Așadar, peste noapte (de fapt în câteva săptămâni), Joslin (marele Joslin) avea să treacă de la „realizările lui Macleod și ale colegilor săi" la noile și utilele „realizări a lui Banting și Best". Se mai pot face comentarii despre schimbarea rapidă a atitudinilor celorlalți membri ai personalului Universității din Toronto, care au urmat direcția noului val?! Ulterior acest „vânt nou" va sufla din cercurile politice, cele care au înclinat balanța tot în favoarea lui Banting.

În cele din urmă, această vară neașteptată a lui 1922 i-a oferit șansa de a obține o satisfacție doar visată până acum (a fost clipa lui astrală) :

„*După toate umilințele din timpul iernii și primăverii trecute, lui Banting i-ar fi fost binevenită șansa de a-i arăta nenorocitului de Macleod, cine a făcut sau nu lucrurile cu adevărat importante*” [Bliss, 194].

Această dorință patologică de răzbunare, care este specifică paranoicilor, ce au dobândit putere, a devenit foarte evidentă la el, ca un aspect important al „*Sindromului Banting*”, despre care vom discuta puţin mai târziu.

Pentru a scoate la lumină caracterul mizerabil al său, ar trebui să examinăm reacția lui la un articol scris în Anglia de celebrul descoperitor al secretinei Sir William Bayliss, care afirma, că cel care a descoperit insulina a fost Macleod. Banting s-a dus direct la Macleod în compania vechiului său prieten Greenaway, un reporter al ziarului din Toronto „*Star*”, cerând să nege declarațiile făcute de Bayliss la Londra.

Clark Noble își amintește că l-a văzut pe Banting: „*stând pe un scaun vizavi de Macleod, cu picioarele pe biroul lui, cerând o negare imediată a raportului și acuzându-l, că a folosit situația în propriul său avantaj*” [Bliss, p.195].

A doua zi Greenway a publicat în „*Star*” declarația lui Macleod sub titlul „*Given Dr. Banting Credit for Insuline*”. De fapt, Macleod nu i-a acordat un astfel de merit lui Banting, cu excepția procedurii sale de „*ligatură prin ducte*” (componenta principală a „marii idei”) a lui despre care Macleod știa că nu are nicio valoare. Într-un mod foarte diplomatic el a spus:

„*În ceea ce privește scrisoarea care a apărut recent în Times, trebuie subliniat faptul, că Sir Williams Bayliss greșește atunci când afirmă, că ideea preparării insulinei din pancreas după ligatura canalelor a venit de la mine. De altfel, aceasta este în special partea lucrării realizată de dr. Banting cu domnul Best, și care au pus-o la încercare experimentală în laboratorul Prof. J.J.R. Macleod. Ca urmare a demonstrarii cu succes a efectelor asupra animalelor diabetice ale extractelor din această sursă, problema acțiunii fiziologice a Insulinei a fost mai apoi preluată de Catedra de fiziologie a Universității de către un grup de cercetători, printre care dr. F.G. Banting și domnul C.H. Best, sub îndrumarea prof. J.J.R. Macleod*” [Bliss, p. 195].

Conștient de adevărata semnificație a cuvintelor lui Macleod (că singura sa contribuție la descoperirea insulinei a fost ideea tehnico-chirurgicală de ligatură a conductelor), Banting a aplicat noi presiuni asupra lui Macleod pentru a face o declarație mai clară, asumându-și tot meritul acestei descoperiri:

„*Acum, el susține că, în același mod, ar trebui să-i dau tot meritul pentru munca, care a fost făcută ulterior acestui experiment (ligarea*

ductelor). Desigur, nu voi face acest lucru, deoarece a participat foarte puțin la lucrări și deloc în ultimele șase luni” (Scrisoare trimisă de Macleod către Collip pe 18 septembrie 1922).

În conflictul dintre Banting și Macleod, Best s-a simțit complet exclus. S-a răzbunat pentru asta după moartea lor, însușindu-și meritul pe care nu l-a avut niciodată. De fapt, în afacerea descoperirii insulinei, Best a jucat rolul cel mai secundar.

„Cearta din septembrie” dintre Banting și Macleod, descrisă pe scurt în cartea lui Bliss, se încheie cu cererea făcută de colonelul Albert Gooderham, președintele Comitetului de insulină din Toronto, către Macleod, Banting și Best, de a-și scrie relatările personale în descoperirea insulinei. Acestea au fost făcute la sfârșitul lui septembrie 1922.

Macleod și-a explicat critica față de propunerile timpurii ale lui Banting din cauza cunoștințelor sale superficiale despre problemă. De asemenea, critica sa asupra rezultatelor lor din vara anului 1921 a fost făcută cu scopul de a proteja credibilitatea lucrării din laboratorul său. Mai mult, el a refuzat în mod explicit oferta lui Banting și Best de a-și adăuga numele pe lucrarea lor, care urma să fie trimisă spre publicare în „*Journal of Clinical Laboratory Medicine*”. Reticența lui Macleod de a-și accepta numele pe o publicație atât de proastă, care conține și citarea greșit-ridicolă a operei lui Paulescu, poate fi înțeleasă corect ca o încercare de a-și proteja reputația științifică neviciată. Într-o altă relatare a sa, Macleod face o prezentare corectă a contribuției lui Collip la munca echipei, afirmând că:

„*Este nedrept pentru Banting și Best să-i răpească vreun merit, afirmând că i-au spus despre procentele de alcool la care principiul activ era solubil. Collip neagă că i-au dat informații utile și că n-au comunicat niciodată în această problemă*”.

Într-adevăr, Bliss nu a reușit să găsească urme ale unei tehnici care folosește extracția cu alcool, nici în secvențele (altfel, destul de complete) lucrării lor din notele lui Banting sau în publicațiile din 1922. Metoda „*Hoțului*”, care este: „*Hoțul strigă: țineți hoțul!*”, a fost folosită cu mare succes de Banting și Best. Să citim descrierea pe care ei i-o fac lui Macleod și să ne dăm seama că aceasta s-ar potrivi perfect propriului lor profil moral. De asemenea, trebuie precizat, că textul a fost scris la scurt timp după moartea lui Macleod și la doisprezece ani după ce acesta a părăsit Toronto, unde nu se va mai întoarce niciodată.

„*Macleod... nu a fost niciodată de încredere. A fost cel mai egoist om pe care l-am cunoscut vreodată. S-a gândit cu fiecare ocazie posibilă să se avanseze. Dacă i-ai spus ceva lui Macleod dimineața, se tipărea sau era într-o prelegere sub numele lui până seara. Deși captivant, înșelător, egoist și lipsit de adevăr, totuși era inteligent ca vorbitor și publicist. Nu a creat niciodată un fiziolog pentru că a luat tot ce avea oricine pentru propriul său scop. Îi plăceau laudele și aplauzele. Avea o ambiție egoistă copleșitoare.*

Era lipsit de scrupule și ar fi furat o idee sau un credit pentru muncă din orice sursă posibilă. Ca toți bătăușii, Macleod era un laș și fără caracter, dacă lucrurile nu mergeau așa cum vroia el".

Ura și veninul care decurg din cuvintele lui Banting, așa cum a remarcat corect Bliss: „*ele spun mai multe despre Banting decât despre Macleod*" (p. 202).

Se pare că un așa om de știință inteligent și dedicat cum a fost Macleod, puțini se întâlnesc. El a rămas profund afectat de campania lui Banting împotriva sa. După cum iarăşi spunea Bliss (p. 202):

„*Macleod a fost uluit de Banting și de ferocitatea lui. Cearta pare să fi fost profund tulburătoare pentru el. Nu și-a pus niciodată pe hârtie sentimentele cele mai profunde despre Banting și nici nu a vorbit sincer prietenilor despre acesta în perioada descoperirilor. În anii următori, doamna Macleod a fost cea care a renunțat la remarca ocazională despre „oribilul doctor Banting, care ne-a făcut viața atât de mizerabilă în Toronto". După ce am studiat corespondența lui Macleod și am vorbit cu oameni care l-au cunoscut, cred că, în fond,el a fost disprețuitor față de Banting pentru ignoranța sa ca cercetător și pentru grosolănia manierelor, a comportamentului și a limbajului său. Macleod credea, că Banting și Best nu s-ar fi apropiat niciodată de insulină fără ajutorul lui în primul rând și apoi al lui Collip*".

În ciuda ignoranței științifice evidente și a inelocvenței experimentelor sale făcute cu Best în vara lui 1921, el a reușit să-l discrediteze pe Macleod în așa fel încât Sir Henry Dale de la Universitatea din Toronto a făcut remarca de neinvidiat „că insulina ar fi putut fi descoperită doar într-un laborator al cărui director (J.J.R. Macleod) era uşor incompetent"[36]. Totuși, așa cum a spus corect Bliss, în lucrarea sa dedicată lui Macleod [36]:

„*...În timp ce a fost găsit, Macleod a trebuit să țină piept unei echipe de cercetători care l-au agresat (iar Banting l-a atacat de două ori pe Collip)...". De asemenea, a trebuit să se protejeze de atacurile malițioase ale lui Banting asupra integrității sale ca om de știință și ca simplu cetățean.*

Aceasta a fost şi ora astrală a lui J.J.R. Macleod, un moment în care și-a folosit toată experiența și abilitățile ca om de știință și administrator, și o ființă umană înțeleaptă, pentru a ține sub control o situație extrem de violentă, pentru a-și continua munca și pentru a organiza producția de insulină, testarea și cercetarea și, în general, continuarea elaborării descoperirii lor în așa fel încât lumea științei și a diabetului și-a dat seama repede, că Laboratorul de fiziologie Macleod din Toronto făcea un cadou foarte important și prețios. Banting s-a înfuriat și foarte agresiv a conspirat pentru credit și, în cele din urmă, s-a forțat să revină în imagine ca un clinician, care administrează insulină pacienților, în timp ce Macleod purta o povară enormă de muncă și responsabilitate cu o răbdare imensă, un profesionalist sigur de primă mărime și dăruire totală.





J.J.R Macleod și J.B. Collip au lăsat Toronto datorită neîmblânzitului de Banting

Дж.Дж.Р. МакЛеод и Дж.Б. Коллип покинул Торонто из-за свирепого Бантинга

J.J.R Macleod and J.B. Collip left Toronto through fierce Banting

Deși avem îndoieli cu privire la onestitatea lui Macleod în legătură cu lucrarea lui Paulescu pe care o cunoștea în vara anului 1921, trebuie să recunoaștem că, fără marea sa experiență în cercetare și diplomația sa dovedită, aplicarea clinică a descoperirii făcute de Paulescu nu ar fi fost posibilă în Toronto de către Banting și Best, a căror lipsă de experiență și apreciere corectă a ceea ce este cercetarea reală, era foarte evidentă. În rest, prezența indispensabilă a lui Macleod în echipa canadiană a fost deja subliniată de Pratt, care a concluzionat:

„*Meritul pentru descoperirea unui preparat de insulină, ce ar putea fi utilizat în tratament (de remarcat că nu a folosit termenul de descoperire a insulinei), aparține cercetătorilor din Toronto Banting, Best, Collip și Macleod care lucrează în echipă*”.

Deși aceasta trebuie să fi părut o declarație eretică în Toronto din 1954, ea s-a dovedit a fi corectă, așa cum demonstrează şi Bliss în lucrările sale [35, 36]. În ciuda faptului, că Macleod a obținut Premiul Nobel în 1923, sunt convins, că nenorocirile create de Banting depășesc onorurile pe care le-a primit ca urmare a activității sale din 1921-1923. Aceasta a fost și una dintre cauzele plecării lui Macleod, plin de dezgust, în 1921 din Toronto definitiv,plecare explicată prin următoarea declarație a lui Bliss:

„Stând în vagonul clubului, în timp ce trenul era pe cale să-l ducă de la Toronto pentru ultima oară, Macleod i-a spus unui prieten, că își târăște picioarele „pentru a șterge murdăria acestui oraș”; și apoi „Macleod a fost unul dintre cei mai faimoși fii ai lui Aberdeen, onorat în țara natală pentru cariera sa distinsă în fiziologie și, aparent, netulburat de campania rușinoasă împotriva lui, care s-a răspândit ocazional peste Atlanticul de Nord venind de la Toronto” [36].

Întrebarea este: cum a fost posibil ca Banting, cu un astfel de comportament patologic, să devină laureat al Premiului Nobel pentru o muncă făcută de alții? Răspunsul la această întrebare dificilă, dar şi retorică,în acelaşi timp, va fi găsit în capitolul următor.

Capitolul 23.

Achiziția nefericită a lui Banting – „Sindromul Banting”

Aşadar, răspunsul la subiectul dificil abordat în capitolul precedent este,că: Banting a beneficiat de o combinație excepțională de circumstanțe, care a făcut posibil ca numele său să rămână legat de o descoperire epocală, aparținând realmente şi în totalitate lui Paulescu. Ne referim aici la etapa experimentală, care a dovedit convingător prezența în pancreas a unui secret endocrin. Acest hormon obținut de Paulescu personal de unul singur era atât de concret încât l-a numit „pancreină”. În plus, Banting,(în afară de rezultatele experimentale) și-a însușit și toată munca depusă de Collip în purificarea extractului pancreatic, făcându-l aplicabil pentru tratamentul diabetului uman.

Trebuie totuși să recunoaștem, că ideea abordării diabetului experimental, precum și a tratamentului în Canada, cu ajutorul unui extract de pancreas, a fost a lui Banting. De fapt, el nu și-a propus să efectueze cercetări fundamentale pentru descoperirea unui nou hormon, ci să identifice o soluție terapeutică pentru diabet, folosind o tehnică legată de orientarea sa chirurgicală. Acesta este motivul caracterului chirurgical al protocolului său experimental: ligatura ductului pancreatic, pancreatectomie, eventual o grefă a unei bucăți de pancreas, prepararea unui extract pancreatic din țesutul excizat etc.

Înainte de el, mulți alţi cercetători au încercat această abordare atât în Europa (Zuelzer, Hedon și Gley), cât și în America de Nord (Scott, Murlin și Kleiner). Însă toți ei au considerat, că descoperirea tratamentului diabetului zaharat trebuia precedată neapărat de descoperirea secreției interne a pancreasului și de caracterizarea fiziologică a acestuia. Pentru Banting, nefamiliarizat cu cercetarea științifică, problema descoperirii acțiunilor fiziologice ale presupusului hormon pancreatic îl interesa cu mult mai puțin. Critica severă a experimentelor timpurii ale lui și Best, făcută de Roberts în

decembrie 1922 [215], pare să fi avut o influență mică sau chiar nulă asupra lor, care posedau o credință neclintită, neștiințifică, fără îndoieli. Roberts a arătat, că ipoteza de pornire a lui Banting și Best (experimentul legat de ducturi, cu scopul de a inactiva acțiunea tripsinei pancreatice) a fost pur și simplu falsă. A fost răcirea imediată a pancreasului tocat (sugerată de Macleod, inspirat din tehnica lui Paulescu), care a stopat autodigestia pancreasului proaspăt de către enzimele activate.

Mai mult decât atât, Roberts a arătat, că experimentele din 17 și 18 august, folosind pancreasul întreg (ca și în tehnica lui Paulescu), au fost mai eficiente și mai durabile decât cele realizate dintr-un pancreas degenerat. Dovezile lui Banting și Best au arătat inexactitatea ipotezei lor de lucru. În loc să-și dea seama de aceasta, ei au tras „*concluzia uluitoare*”, că întregul extract de glandă era mai slab. În loc să vadă în asta o invalidare a „*ideii*” Banting de pornire, ei dimpotrivă au crezut că experimentul le-a întărit ipoteza.

Toate aceste observații critice, lipsite de sens le-au depășit capacitatea de înțelegere, pentru că ceea ce a contat a fost, că au făcut câteva experimente în timpul verii cu rezultate care, din punctul lor de vedere, erau „convingătoare”. Alte opinii nu aveau pentru ei nici cea mai mică importanță.

De fapt, la acea vreme, insulina fusese deja descoperită de Paulescu, fără ca Banting să fie conștient de acest fapt. Etapa descoperirii era deja depășită și rămasese doar aplicarea ei la om ,astfel, toată atenția era concentrată anume pe acest obiectiv. Familiarizându-se cu lucrările lui Paulescu, care anunțau descoperirea insulinei (denumită de el pancreină) și pe care a descris-o drept „cheia tratamentului acestui sindrom” și-a dat seama, că producerea unui preparat devenise o chestiune de luni, dacă nu de săptămâni.

Simțind pe bună dreptate, că prima administrare cu succes a extractului pancreatic la om ar atrage atenția pe cercetătorul responsabil de aceasta, toată gloria pentru descoperirea insulinei, l-ar fi ocolit pe Banting cu toată permisiunea obținută surprinzător de la Macleod de aplicare a „extractului murdar” la tânărul pacient diabetic Leonard Thompson. Această nenorocire din 11 ianuarie 1922 a fost urmată de efecte secundare locale severe, care au stopat experimentele. Astfel, încercarea lor de a fi primii, care au utilizat un extract de pancreas în tratamentul diabetului a eșuat complet.

Graba și insistența cu care el făcuse încercarea disperată din 11 ianuarie 1922 se explicau prin faptul că Collip, care fusese prezentat în echipă de către Macleod, era foarte aproape de a obține un extract administrabil la om.

Presentimentele lor deveniseră în curând (chiar și pe 16 ianuarie) realitate, când Collip a anunțat soluționarea problemelor tehnice legate de purificarea extractului, pe care îl va desemna „extractul Collip”. Această

îndrăzneală a trezit o furie incontrolabilă în Banting și confruntări personale dure, care vor rămâne cu adevărat un„reper” în istoria științei moderne, ele reprezentând principalele simptome ale „sindromului Banting”, care în 1940 a făcut următoarea descriere a acestui incident:

„Cea mai urâtă lovitură a fost într-o seară, spre sfârșitul lunii ianuarie, când Collip devenise din ce în ce mai puțin comunicativ și, în cele din urmă, după o absență de o săptămână, a intrat în cămăruța noastră pe la cinci și jumătate seara. S-a oprit în cadrul ușii și a spus: „Domnilor, am înțeles totul”. M-am întors și i-am zis: „Bine, felicitări. Cum ai făcut-o?” Collip a răspuns: „Am decis să nu vă spun”. Fața lui era albă ca un cearșaf. Făcu parcă să plece. L-am prins cu o mână de pardesiu și, aproape ridicându-l, l-am așezat tare pe scaun. Nu-mi amintesc tot, decât doar că i-am spus, că era o treabă bună pentru el. Ne-a răspuns ,că a discutat despre asta cu Macleod și acesta a fost de acord că nu ar trebui să divulge prin ce mijloace a purificat extractul”.

Acest incident celebru a fost descris în revista „Time” din martie 1941, imediat după moartea lui Banting, după cum urmează:

„A doua zi, cadavrul bărbatului, care făcuse totul pentru diabetici, zăcea la Universitatea din Toronto, în timp ce colegii își aminteau câteva episoade din cariera turbulentă a lui Sir Frederick Banting. Era un om încăpățânat, cu sentimente puternice, cu temperament brusc și vorbire tranșantă. După ce insulina a fost descoperită în 1921, biochimistul James Bertram Collip a fost chemat să perfecționeze tehnica extracției glandulare. Rezultatele obţinute au început să se numească „extractul lui Collip”. Banting a sărit la el în sălile Universității, l-a aruncat la pământ, l-a dat cu capul de podea și a urlat: „Deci îl vei numi „extractul lui Colllip?”

Același incident a fost descris de Best (desigur în versiunea sa parțial fabricată sau ajustată) într-o scrisoare trimisă în 1954 lui Sir Henry Dale, după cum urmează:

„Într-o seară de ianuarie sau februarie 1922, în timp ce lucram singur în clinică, doctorul J.B. Collip a intrat în cămăruța unde Banting și cu mine aveam o cușcă pentru câini și niște aparate chimice. M-a anunțat că părăsește grupul nostru și că intenționează să obțină un brevet cu nume propriu pentru îmbunătățirea extractului nostru pancreatic. Aceasta mi s-a părut o mișcare extraordinară, așa că l-am rugat să aștepte până când Fred Banting va apare și, pentru a fi sigur că a făcut-o, am închis ușa și am adus un scaun, pe care l-am așezat lângă el. În scurt timp Banting s-a întors la clinică și a venit de-a lungul coridorului spre această cameră mică. I-am explicat ceea ce îmi spusese Collip și Banting părea să o ia foarte liniștit. Am putut totuși să simt cum se ridică acest temperament și voi trece peste evenimentele ulterioare. Banting era complet furios, iar Collip a avut norocul să nu fie rănit grav. Am fost deranjat de teama, că Banting ar face

un fapt pe care amândoi l-am fi regretat enorm mai târziu și îmi amintesc că l-am reținut cu toată forța pe care o aveam”.

Clark Noble a descris această luptă într-un mod artistic: a desenat o figură animată cu Banting stând pe Collip, sufocându-l, intitulat „Descoperirea insulinei”.

În ciuda acestor incidente, pe 23 ianuarie 1922, dr. Campbell a folosit „extractul Collip” asupra aceluiași tânăr pacient Leonard Thompson, de data aceasta cu un succes total. Astfel, acesta a fost primul tratament reușit al diabetului zaharat utilizând un extract de pancreas. În ciuda insistențelor și eforturilor sale disperate, Banting nu a reușit nici să producă, nici să fie primul, care a aplicat un extract similar cu succes. Meritul pentru această mare realizare canadiană îi aparține lui Collip și Macleod, în primul rând, și poate, în al doilea rând,lui Banting și Best.

Acordând tot meritul echipei canadiane pentru producerea primului extract pancreatic relativ netoxic, care va fi utilizat în tratamentul diabetului, este demn de remarcat aici, că o tehnică de producere a unui extract care este la fel de bună, dacă nu mai bună decât cea a lui Collip, este descrisă în brevetul lui Paulescu din 10 aprilie 1922, care nu a putut fi pus în practică din cauza lipsei de sprijin financiar. Așa că ne întrebăm, de ce România nu revendică prioritatea în obținerea unui brevet legat de un extract de pancreas, ținând cont, că scopul acestui brevet era clar: folosirea lui în tratamentul diabetului zaharat.

În concluzie, Banting și Best, care sunt creditați de posteritate pentru descoperirea insulinei, nu au avut niciun merit în prima demonstrare a existenței în pancreas a unui extract antidiabetic, acesta aparținând exclusiv lui Paulescu. De asemenea, nu au avut nicio treabă cu purificarea extractului pancreatic administrat la om, deoarece aceasta îi aparține exclusiv lui Collip.

Capitolul 24.

Mai străin decât ficțiunea

Întrebarea care i-a pus pe gânduri pe oamenii de știință în ultimul secol este: cum a reușit Banting să-și însușească meritul descoperirii insulinei, precum și meritul aplicării acesteia în practică?

Răspunsul la această întrebare nu poate fi decât unul: el a beneficiat de circumstanțe extraordinare și de evenimente norocoase care, în legătură cu temperamentul său neordinar și expansiv (parte a „sindromului Banting”), a adus o performanță unică în istoria științei: un medic modest, cu pregătire chirurgicală, lipsit de experiență în cercetare și incapabil să aprecieze corect rezultatul experimentelor sale, a dus la publicarea unor lucrări științifice modeste, care aveau să-i aducă în cele din urmă cea mai înaltă distincţie în știință - Premiul Nobel.

Iată pe scurt, pe baza documentelor și a datelor acceptate, explicația acestei „performanțe unice”:

– La momentul din viața sa în care s-a pierdut într-un orășel din Canada, Banting a citit o lucrare, care sugera un subiect de cercetare, ce putea fi abordat chirurgical. Pregătirea sa medicală era evident foarte modestă, deoarece nu știa nici măcar denumirea corectă a bolii, pentru care intenționa să-i găsească o terapie. Ne referim la celebrul său „diabet”. Fără cunoștințe despre această boală, este evident că nu era dorința lui principală de a găsi un remediu pentru ea, ci identificarea unui subiect de „cercetare”, care să-i permită să obțină un loc de muncă temporar în Toronto. A fost o coincidență fericită, pentru că subiectul era de mare interes teoretic și practic și deja aproape de a fi rezolvat. Faptul că Banting nu era conștient de dificultățile întâmpinate de cei care, înaintea lui, se ocupaseră de acest lucru, explică lipsa totală de inhibiții în alegerea temei pe care și-a propus s-o desfășoare în laboratorul de fiziologie de la Universitatea din Toronto.

– A găsit un excelent depozit de cunoștințe despre metabolismul carbohidraților și chiar despre diabet la reputatul prof. J.J.R. Macleod. În ciuda impresiei slabe pe care Banting a făcut-o ca un „umil solicitant”, acesta din urmă a acceptat totuși propunerea de a efectua cercetarea. Dându-și seama de lipsa totală de experiență pe care o avea Banting în cercetare, Macleod s-a implicat în pregătirea protocolului experimental și în găsirea unui asistent convenabil (Cel mai bine la acea dată ar fi fost un tânăr student) pentru efectuarea testelor biochimice. Apoi l-au găsit pe cercetătorul care, chiar și în absența sa din Toronto, în vara anului 1921, le-a trimis informații prețioase despre cum să procedeze cu experimentele atunci când primul protocol a eșuat. În Macleod, Banting găsise un universitar, care făcea multe recomandări pentru îmbunătățirea protocolului de lucru în lunile de vară ale anului 1921 și care și-a folosit prestigiul și experiența pentru a salva prezența slabă pe care o făcea Banting la prima prezentare a rezultatelor preliminare. Este evident că acesta a fost incapabil să înțeleagă ajutorul imens oferit de Macleod cu acea ocazie. Mai mult, intervenția salvatoare la prima întâlnire va fi mai târziu considerată de el drept prima încercare de a-și însuși meritul lui Macleod. În schimb, Macleod nu făcuse niciodată referire la instrucțiunile pe care le transmisese în scris lui Banting și Best în timpul vacanței sale de vară în Europa. Printre acestea au figurat şi informațiile despre tehnicile experimentale importante. Întrucât tehnica sugerată de Macleod în această perioadă a fost identică cu cea publicată deja de marele fiziolog român, suntem convinși că informația sa provine de la Paulescu. Acest lucru ar putea explica de ce Macleod nu și-a revendicat niciodată în mod expres rolul pe care l-a avut în protocolul de lucru. În cele din urmă, în Macleod, agresivul și veșnic răzbunătorul Banting a găsit un diplomat excepțional, care era capabil să ignoreze comportamentul impropriu al lui, în efortul de a evita conflicte de asemenea proporții, încât să nu dăuneze reputației

laboratorului și a numelui său. Ce argumente sau amenințări l-au făcut pe Macleod să accepte cererile imperative și insolente ale lui Banting cu picioarele sprijinite pe masa lui, s-ar putea să nu aflăm niciodată.

Să presupunem, că în urma discuțiilor neplăcute purtate în septembrie 1921, Macleod a decis să nu mai lucreze cu el, deoarece contractul lor inițial era de doar pentru trei luni. Această despărțire putea avea loc chiar și după prezentarea jenantă făcută de Banting la New Haven la 30 decembrie 1921, dar, din fericire pentru el, fusese salvat în ultimul moment de intervenția profesorului, care a scos din mânecă un as foarte important, punând în discuție câteva proprietăți ale extractului pancreatic, cunoscut din lucrările lui Paulescu. Acestea au fost confirmate de Collip în experimentele efectuate la sugestia lui Macleod independent de Banting – Best, precum și aparent fără cunoștințele lor despre experimentele respective. Asta este originea sugestiei lui Banting, că Macleod încerca să le preia tot meritul. Dacă Macleod ar fi decis că se despartă în acel moment, Banting ar fi părăsit Toronto fără să poată pretinde vreun merit. Tot ceea ce au dovedit în experimentele lor de până atunci nu era doar lipsit de noutate, ci și inferioare calitativ celor ale lui Paulescu. Macleod ar fi putut cu ușurință să-l evite, beneficiind de acest argument, dar simţindu-se şi el vinovat într-un fel, a evitat o astfel de pauză și avea să regrete pasul făcut pentru tot restul vieții.

Mai mult, întrucât în perioada ianuarie 1922-mai 1923, Banting și Best nu au mai participat la activitatea științifică sau la rezolvarea problemelor tehnice care induc producerea de insulină, prestarea serviciilor lor în această etapă nu putea fi condamnată de către nimeni, moment în care Banting era în pragul disperării. Un bărbat într-o astfel de situație devine periculos prin însuși faptul, că nu are nimic de pierdut. Din acest moment, el avea să avanseze fără nicio bază de justificare în bătălia împotriva lui Macleod, folosind cele mai josnice metode la care Macleod nu putea coborî. Astfel, Banting, neîmblânzitul, a câștigat.

El a găsit un pion foarte util în Best, pe care l-a folosit după capriciile sale împotriva lui Macleod sau Collip. Cel mai inocent și modest din punct de vedere științific va profita mai târziu pe deplin de pe urma bătăliei dintre Banting și Macleod, conform principiului că „atunci când doi se ceartă, al treilea câștigă”. Din moment ce C.H. Best a trăit 56 de ani după evenimentele din 1922 și 13 ani după moartea lui Collip, el a avut privilegiul de a declara, necontestat și cu numeroase ocazii, propria sa versiune care l-a pus în lumina reflectoarelor.

Banting și-a găsit o personalitate sensibilă în genialul biochimist J.B. Collip, care, în cele din urmă, a fost incapabil să suporte agresiunile fizice repetate, pe care le-a suferit de la el și care l-au speriat în măsura în care a fost pe punctul de a renunța la opera și extractul său, revenind la universitatea din Alberta. Toate meritele lui Collip ar fi fost luate prompt, fără rezerve și fără rușine, de Banting și Best. În singura etapă în care

canadienii l-au depășit pe Paulescu, adică cea a epurării extractului pancreatic, Banting nu a avut nicio contribuție, tot meritul aparținând lui Collip și apoi lui Walden de la Lilly Company. Într-un interviu, tipărit în numărul Star din 8 septembrie 1922, Collip a făcut următoarea declarație:

„*Există unii oameni în Toronto, care au simțit că nu am treabă să activez în fiziologie. Față de aceasta aș spune că, atunci când am intrat în grupul de colaborare la începutul lui decembrie 1921, a fost cu scopul de a depune tot efortul meu pentru a continua cercetarea, indiferent de compartiment. Rezultatul a fost că, atunci când am făcut o descoperire certă, confrații mei, în loc să fie mulțumiți, au fost sincer provocați, că am avut norocul de a concepe experimentul și de a-l realiza. Sentimentele mele acum în această chestiune sunt, că toată această cercetare cu consecințele ei a fost o afacere dezgustătoare*”.

Altfel, Collip era singurul membru al echipei canadiene, care nu a făcut nicio încercare de a-și însuși meritul pentru descoperirea insulinei afirmând, că contribuția sa la echipă a fost „*doar ceea ce ar putea fi fost de așteptat de la orice biochimist bine pregătit...*” [Bliss, p. 238].

Banting era priceput să folosească presa canadiană ca mijloc esențial de difuzare a unor merite, care aparțineau integral grupului și pe care mass-media i-l atribuiau personal. Aici a avut grijă să se prezinte ca un cercetător timid și modest, care sacrificase totul pe altarul cercetării, suferind „privațiuni severe” (care au durat însă doar câteva luni). În acest fel, el a reușit să creeze un lobby eficient, prin care a răspândit informații ce-l favorizau, aceasta fiind un dezavantaj pentru Macleod. Pe de altă parte, lucrurile se aflau într-o astfel de situație, încât toți cei care au fost cooptați în grupul adunat de Macleod, nu puteau ca indivizi să pretindă prioritate. Cu toate acestea, Macleod a trebuit întotdeauna să creadă, că ideea de a întreprinde această cercetare i-a aparţinut lui Banting. Astfel,acesta din urmă în 1922, a apărut ca prim autor la aproape toate lucrările publicate, chiar și în cele în care contribuțiile sale erau minore sau lipsă. Încet-încet, tot ceea ce se acumula ca noi cunoștințe în caracterizarea fiziologică a extractului pancreatic a căzut liniștit, dar cu finalitate în ghearele sale. Această soartă a avut-o extractul purificat de Collip, precum și prima administrare umană de succes.

– Cu o abilitate de invidiat, Banting a transferat descoperirea insulinei din domeniul științific în cel politic. Se știe, că politica este capabilă de cele mai mari manipulări ale evenimentelor și oamenilor. Pentru aceasta, trebuie să ai un șef de campanie foarte lipsit de scrupule, dar perseverent. Cel mai bine el a găsit o astfel de persoană în dr. G.W. Billy Ross, nimeni altul decât cel care, în martie 1922, a conceput primul articol pentru ziarul „Star” cu reporterul Greenaway, care avea să devină ulterior una dintre cele mai influente figuri pro-Banting din presă. Dr. Billy Ross pare să fi fost un fel de escroc, care a devenit celebru în anul 1909 pentru afirmația sa, că a inventat

un ser pentru vindecarea tuberculozei. Experimentat deja în dezinformare și în găsirea unor modalități de a susține falsurile, el și-a aplicat energia pentru realizarea unui nou set de fabricații. Întrucât tatăl său era liderul influent al Partidului Liberal din Ontario, a reușit cu ușurință să atragă de partea sa pe liderul liberal de la acea vreme la Ottawa, importantul Mckenzie King. Din Partidul Conservator, l-a ales pe doctorul Herbert Bruce, despre care știa că este un dușman al doctorului Graham de la Universitatea din Toronto și care îl considera pe Banting un impostor. Pentru a-l neutraliza pe Graham, Billy Ross s-a folosit cu pricepere de vicecancelarul universității, Sir William Mullock, un liberal cu o influență imensă și un apropiat al lui Mckenzie King. Se știe, că deja din „*certurile din septembrie*” a membrilor echipei Canadiene, președintele Comitetului de insulină din Toronto, colonelul Albert Gooderham, a cerut fiecăruia dintre cei patru membri ai echipei să dea relatările personale despre descoperirea insulinei. Dintre cele patru versiuni, Billy Ross a realizat și a distribuit copii doar ale relatării lui Banting politicienilor și personalităților influente.

Astfel, acesta a devenit figura centrală în „afacerea insulinei”, deoarece Macleod și Collip au simțit, că este sub demnitatea lor să participe la manevre politice. Mai mult, din cauza reputației proaste a lui Banting la Universitatea din Toronto, ei au ezitat să-i ia partea. Astfel, tăcerea lor a dat credință campaniei pro-Banting a lui Billy Ross care, cu ajutorul lui Mullock, a promovat ideea, că Banting reprezintă un „geniu nativ canadian” care merită orice onoare. Problema insulinei a devenit o problemă strategică canadiană, care urma să implice plenar guvernul canadian în această afacere murdară.

În două scrisori ale lui Mullock către rege din 21 și 23 martie 1923, cităm:

„*Binele care rezultă din descoperirea doctorului Banting este pur și simplu incalculabil. El este recunoscut în toată lumea ca produsul unui creier canadian și mi se pare potrivit ca în ansamblu Canada să se identifice cu el, făcând un cadou substanțial unuia dintre cei mai mari binefăcători din toate epocile rasei umane...*

...din punctul de vedere al guvernului dumneavoastră, mi se pare că mândria canadiană, recunoştinţa canadiană şi demnitatea canadiană ar fi cel mai bine satisfăcute dacă toate nevoile situaţiei ar fi acceptabile, în numele poporului Canadei, printr-o subvenţie din partea Guvernului Dominion”.

„*...Banting în materie de știință are instinctul de cercetare. În parte, cred că este aproape un geniu în acest sens. Cei care îl cunosc, îl descriu ca pe un bărbat simplu, neafectat, timid și chibzuit, care contribuie la rezolvarea problemei diabetului*”.

Această confabulare paranoică a lui Billy Ross a influențat politicienii vremii și, din păcate, de asemenea, unele cercuri medicale a căror cunoaștere

a problemei a venit doar din presă. Pentru a influența membrii lumii medicale, Billy Ross, cu o abilitate de invidiat, a folosit scrisorile de susținere de la aproximativ 116 figuri de renume din Statele Unite precum Allen, Joslin, Woodyatt; Williams, Wilder și mulți alții. Ei știau despre problemă doar din auzite, deoarece, până în acel moment, lucrările publicate pe această temă de către canadieni erau puține și irelevante. Cu toate acestea, în scrisorile lor s-a afirmat, că Banting și asociații săi au avut o prioritate clară în descoperirea insulinei. Aceste scrisori urmau să aibă un rol important în evenimentele ce urmau să deruleze.

Guvernul Ontario, deja în mai 1923, a anunțat crearea „Banting and Best Chair of Medical Research" și, la 27 iulie 1923, Camera Comunelor din Canada a acceptat rezoluția primului ministru, oferindu-i lui Banting o rentă viageră specială. Scopul acestui sprijin financiar a fost de a susține cercetările viitoare ale sale. După cum a remarcat Bliss la pagina 222:

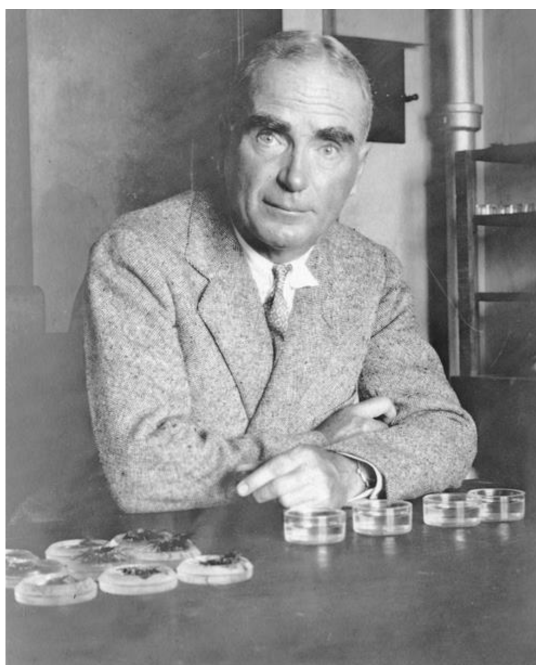
„Niciunul nu știa că, dintre toți membrii echipei de insulină, Banting era cel mai puțin probabil să facă descoperiri ulterioare". „..Fred Banting a putut să se întoarcă la laboratorul său în 1923, dar nu a ieșit niciodată din lumina reflectoarelor".

– Poate cel mai important pion din mașinăria sa a fost directorul de cercetare al companiei Eli Lilly, George Clowes. El a fost prezent la reuniunea anuală a Societății de Fiziologie din New Haven din 30 decembrie 1921 și înțelesese importanța practică a subiectului pentru companie. Îi va telefona lui Macleod în aceeași seară, oferindu-i sprijinul celor care l-au încurajat în vederea obținerii unui extract de pancreas pentru tratamentul diabetului zaharat în 1921.

Ei știau deja că Collip era aproape de a obține un extract suficient de pur pentru administrare umană. Câștigul potențial al lui Lilly din obținerea unei licențe pentru producerea extractului de pancreas a fost enorm. Ca om de știință responsabil, Macleod a fost rezervat cu privire la o eventuală aplicare rapidă a descoperirii lor, considerând că datele erau insuficiente pentru a susține o producție comercială a extractului. Menținând relații bune cu el, Clowes și-a îndreptat atenția imediat spre Banting, pentru care respectarea procedurilor normale de testare a unui nou produs era o simplă pierdere de timp. Care prudență? Ce fel de etică? Totul a fost o chestiune de a obține cu orice preț (desigur pe riscul pacientului, și nu a lui) prioritatea pentru aplicarea clinică a extractului. Asta a dorit omul de afaceri din Clowes în acel moment. De acum înainte își va baza planurile exclusiv pe Banting. Întrucât Macleod reprezenta grupul din Toronto, care lucrase luni la rând la extractul pancreatic, Clowes a încercat de multe ori să îndemne brevetarea extractului și decizia de a-l produce. În cele din urmă, la 2-3 iunie 1922, Collip și Best aveau să meargă la Indianapolis pentru a oferi companiei Lilly tot ce știau (de fapt știa Collip) despre metoda de purificare a extractului cu care obținuseră primele rezultate de succes în diabetul uman.

Cu acest acord, ei au trecut rapid la treabă și într-un timp foarte scurt au produs cu succes primele flacoane de insulină. Banting, bănuind că Lilly Company ar putea rezolva acum problema fără el,a plecat la Indianapolis. La sosirea sa, a putut să constate încrederea lor, primind toate cele 150 de fiole de insulină disponibile. La începutul lunii august, Clowes avea să facă, la întâlnirea lor de la New York, o ofertă care să răzbune umilința lui din Toronto, unde toată lumea știa că nu are valoare științifică.

Acestea s-au întâmplat în urma reuniunii Fiziologilor de la Washington D.C., când Macleod a anunțat cu mare fast descoperirea insulinei. Banting a refuzat să ia parte, deoarece o confruntare științifică l-ar fi plasat într-o situație foarte neplăcută, schimbând imaginea bună pe care o câștigase în Statele Unite. Pentru a atrage simpatia politicienilor și oamenilor de știință, el a pus absența sa pe seama situației financiare proaste. L-a convins și pe Best să nu ia parte la acest eveniment, lăsând impresia că absența lor a fost un protest împotriva lui Macleod, care nu le dădea meritul pe care ei considerau că li se cuvenea în exclusivitate.



George Henry Alexander Clowes (1877-1958),
director de cercetare al companiei Eli Lilly în 1921

Джордж Генри Александр Клоуз (1877–1958)
Научный директор компании Eli Lilly в 1921 г.

George Henry Alexander Close (1877-1958)
Director of Research at Eli Lilly in 1921.

Aici, în Statele Unite, Banting a fost tratat ca un mare om de știință, deși Clowes îi cunoștea adevărata valoare. Propunerea venită de la Clowes a fost ca Banting să coordoneze un studiu clinic amplu, cu renumiții Allen și Joslin în echipa sa experimentală. Concluziile urmau să fie publicate într-un număr special al „Journal of Metabolic Research“, care avea să fie distribuit gratis în toate Statele din SUA. În cele din urmă, acesta va apărea într-un număr din mai 1923.

Banting a jubilat, în timp ce Clowes și-a alimentat paranoia într-o scrisoare din 11 august 1923, care ar putea explica multe dintre evenimentele ciudate, care au însoțit contestarea decernării Premiului Nobel în 1923:

„*Şi dacă s-ar face acest lucru, nu numai că ați obține credit complet pentru munca Dvs., dar ar fi primul pas spre obținerea Premiului Nobel pentru Fiziologie şi Medicină cu asociații Dvs.*” [Bliss, p. 149].

La această promisiune, Banting avea să se relaxeze în liniște sub acoperirea mare și generoasă a Companiei Lilly care, la rândul ei, își asigurase un susținător devotat al intereselor ei lumești. În euforia succesului previzibil și de lungă durată, Clowes și Lilly au ratat un lucru, acela al judecății acțiunilor lor de către posteritate. Oferirea lui Banting a meritului pentru munca desfășurată de grupul condus de Macleod, în special cea a lui Collip, pentru a se asigura de un susținător fidel, pare să nu fi fost o decizie corectă din punct de vedere etic.

În concluzie, „conturile” lui Banting au fost umflate atât de descoperirea insulinei făcută de Paulescu, cât și de aplicarea clinică a insulinei posibilă cu „extractul lui Collip”. Acesta este Adevărul gol și trist, chiar dacă este greu de conceput ca fiind posibil. Scopul său fusese atins datorită eficienței cu care a acționat virusul „Sindromului Banting” într-o situație în care agresivitatea, imoralitatea și spirirul impropriu aveau putere liberă. Atât Macleod, cât și Collip au fost uluiți de ferocitatea lui. Într-o scrisoare trimisă de Macleod lui A.B. Macallum pe 14 septembrie 1922 citim:

„*Găsesc că Banting a reușit atât de bine să semene sămânța neîncrederii în mine, încât va fi necesar să nu mai fac niciun pas care ar putea fi interpretat greșit*”.

Din păcate, la momentul acestor evenimente comunitatea științifică internațională nu avea capacitatea de a reacționa corespunzător și de a pune lucrurile la locul lor, devenind astfel complice la nedreptatea împotriva multor oameni de știință demni, dar modești și cu scrupule.

Un comentariu al lui J.S. Bajaj (India), membru al consiliului de administrație al Asociației Internaționale de Diabet, din monografia „Insulin and Metabolism”, Bombay, 1972

Descoperirea insulinei – mesaj critic

J.S. Bajaj

„Istoria este definită ca o înregistrare metodică și o interpretare a evenimentelor trecute. Una dintre funcțiile importante atribuite istoricului este de a stabili continuitatea prezentului cu trecutul. Cea de-a 50-a aniversare de la „descoperirea” insulinei pare a fi cea mai potrivită ocazie pentru o evaluare critică a contribuției lucrării ce a culminat cu evenimentul epocal".

...Al doilea eveniment important din această perioadă a fost lucrarea genială a lui Paulescu:

1) injectarea extractului pancreatic în vena jugulară a unui câine diabetic pancreoectomizat a dus la scăderea și chiar la o suprimare temporară a hiperglicemiei și glicozuriei;

A existat, de asemenea, o scădere izbitoare a corpilor cetonici din sânge și urină.

2) acest efect a început imediat după injectare, a atins un vârf după două ore și a durat aproximativ 12 ore;

3) injectarea extractului pancreatic în vena unui animal normal a produs hipoglicemie marcată;

4) administrarea intravenoasă a soluției izotonice de clorură de sodiu sau a unui extract de țesuturi, altele decât pancreasul, a fost complet ineficientă.

Recent, Pavel a oferit informații despre activitatea lui Paulescu la reuniunea Federației Internaționale de Diabet, care a avut loc la Buenos Aires, Argentina, în august 1970, și s-a referit, de asemenea, la corespondența sa cu Best pe acest subiect. Într-o scrisoare din 15 octombrie 1969 (Planșa III), Best afirma: „Regret foarte mult că a existat o eroare în traducerea noastră a publicației profesorului Paulescu. Nu pot să-mi amintesc, după atâta timp, exact ce s-a întâmplat. Cum era acum aproape 50 de ani, nu-mi amintesc dacă ne-am bazat pe propria noastră franceză săracă sau dacă ne-am făcut o traducere”. Cu toate acestea, o lucrare a lui Best, care a apărut ca o contribuție specială a lui Banting Memorial Number al Canadian Medical Association Journal în 1942, tinde să ofere răspunsul. Paragraful relevant este următorul: „Pudoarea lui Banting a fost evidentă încă de la începutul investigațiilor. Prima noastră problemă a fost să cercetăm literatura de specialitate în încercarea de a ne face o idee mai bună asupra diferitelor proceduri operatorii, utilizate în lucrările asupra pancreasului. Profesorul Macleod m-a informat, că Banting a simțit că va trebui să depindă în totalitate de mine pentru traducerea articolelor din literatura franceză. Am constatat totuși, că, atunci când am asigurat

publicațiile lui Hedon și ale altor savanți francezi în acest domeniu, cunoștințele lui Banting despre limba franceză erau de aceeași ordine cu ale mele. Am tradus aceste articole împreună... „Se pare, așadar, că articolul a fost tradus atât de Banting, cât și de Best și că le-a ratat tema nu din cauza cunoștințelor inadecvate de limbă franceză”.

„Cu toate acestea, pare mai puțin probabil, ca Macleod să fi ratat interpretarea corectă a lucrării lui Paulescu. În monografia „Metabolismul carbohidraților și insulina”, pe care a publicat-o în 1926, Macleod scrie: „În timp ce această lucrare era în curs de desfășurare la Toronto, o lucrare a lui Paulesu era deja finalizată”.

Din „Insulină și metabolism”, Bombay, 1972.

Capitolul 25.

Best – ultima șansă irosită a echipei canadiene de a corecta nedreptatea făcută lui Paulescu

C.H. Best (1899-1978) a absolvit Universitatea din Toronto în 1921 și și-a continuat studiile în medicină. La o vârstă tânără a fost cooptat de Macleod în grupul, care avea să finalizeze punerea în practică a descoperirii insulinei. Între cei doi studenți propuși de Macleod, Noble și Best, pentru a-l ajuta pe Banting în experimentele sale, acesta din urmă a fost ales la „*aruncarea unei monede*”. Tocmai terminase al doilea an de Fiziologie. Destinul i-a făcut posibil să fie parte din istoria diabetului. După cum am arătat mai devreme, principala activitate efectuată de Best cu Banting a fost cea din 17 mai până în septembrie 1921. Sarcina lui în grup era inițial pur tehnică. Cu timpul, a fost încorporat în studiul proprietăților fiziologice ale insulinei. Deși contribuțiile sale la marea realizare din 1922 de la Toronto au fost foarte mici, ca urmare a bătăliei dintre Banting și Macleod, importanța sa a fost să crească continuu.

La reuniunea din 30 decembrie 1921, se pare că Best a rămas liniștit la locul lui cu bunăvoință în prezența dificilă a lui Banting și cu admirație pentru felul în care Macleod a reușit să trezească interesul unei întregi săli, bine familiarizată cu problemele diabetului. El ar fi observat, de asemenea, ca şi Banting cu surprindere, că Macleod a abordat în discuție o serie de date experimentale produse de Collip despre care ei nu aveau cunoștințe.

Acesta este momentul în care a început să aibă al doilea, dar bine ascuns gând despre Collip. Aversiunea sa față de el s-a manifestat mult mai târziu, în 1922, când Collip va reuși să purifice extractul pancreatic. Aceeași

aversiune ar fi transmisă de Banting lui Best împotriva lui Macleod, afirmând că acesta din urmă a încercat să le fure munca.

Sub influența proastă a lui Banting, Best ar fi fost de acord să participe la primul studiu clinic grăbit cu extractul lor „*brut*", al cărui pericol pentru om era conștientizat. Convins de Banting, că prima administrare clinică de insulină le-ar putea aduce o largă recunoaștere, s-a asociat cu cele dintâi eforturi depuse prin mass-media în favoarea lor. Se pare că setea de glorie crește uneori direct proporțional cu tinerețea individului.



Charles Herbert Best (1899-1978), ultimul supraviețuitor al grupului din Toronto.

Чарльз Герберт Бест (1899-1978) последний из живых группы Торонто.

Charles Herbert Best (1899-1978) was the last survivor of the Toronto group.

Mai târziu, după cum spunea Bliss (p. 236), „*Lui nu-i plăcea ambiția lui Best, pe care nu l-a putut respecta ca om de știință*". Această afirmație prezintă cel mai bine sentimentele și poziția lor profund reală.

Din nefericire pentru el, conflictul dintre Banting și Macleod l-a găsit de partea celui dintâi, stimulând astfel agresiunea împotriva lui Macleod, care avea să abandoneze Toronto pentru totdeauna și cu mare dezgust în 1928.

Să ne uităm pe scurt la relația Banting – Paulescu. Din opera lui Bliss, știm că Best și Banting au consultat articolele lui Paulescu din *Comptes Rendus des Séances de la Société de Biologie* din 23 iulie 1921, pe care le-au citat într-o manieră confuză, distorsionată și depreciatoare. Iată textul care se referă la concluziile altfel clare:

"*Paulescu [19] a demonstrat recent efectul reducător al extractului de glandă întreagă asupra cantităților de zahăr, uree și acetonă din sângele și urina animalelor diabetice. El afirmă, că injecțiile în vene periferice nu produc niciun efect în experimentele sale. Cel mai bine, ultimul supraviețuitor arată că a doua injecție nu produce un efect atât de marcat ca prima*".

De ce Macleod, care pare să fi citit lucrarea pregătită de cei doi pentru prima lor publicație, nu le atrage atenția asupra acestei erori grave – s-ar putea să nu o știm niciodată. A fost doar o greșeală grosolană de traducere, așa cum spune Best în scrisoarea sa din 1969 către prof. I. Pavel? Este posibil, deși Murray consideră explicația „naivă" iar Loubatieres ca „inacceptabilă".

În cartea sa Bliss [35] cu referire la Macleod declară:

„*Poate așa cum se întâmplă de obicei chiar și cu cei mai bine informați profesori, Macleod nu-l citise încă pe Paulescu*" (p. 208).

Macleod contrazice această afirmație în 1926, în cartea sa „*Metabolismul carbohidraților și insulina*", care ne convinge, că tot grupul canadian era conștient de realizarea lui Paulescu:

"*În timp ce acest lucru era în toi la Toronto, o lucrare de Paulescu ne-a parvenit după ce a fost finalizată. Cercetările sale au fost comunicate la ședința Reunion Roumaine de Biologie din primăvara anului 1921, în care a descris efectele produse de injectarea intravenoasă a extractelor pancreatice sterile asupra procentului de zahăr, a corpilor cetonici și a ureei din sângele și urina câinilor depancreatizați. Observațiile tipice sunt prezentate în tabelele 1, 2 și 3.*

Nu poate exista nicio îndoială, că toate cele trei substanțe s-au redus semnificativ în cantitate atât în sânge, cât și în urină, ca urmare a injecției. Rezultatele au fost aceleași, indiferent dacă injecția a fost făcută într-o ramură a venei porte sau în vena jugulară. Efectele au fost vizibile într-o oră de la injectare, au atins maximul la două ore și au disparut în douăsprezece ore. Acestea au variat în funcție de cantitatea de glandă prezentă în extractul injectat. Paulescu a observat, de asemenea, că zahărul din sânge, precum și ureea la un câine normal, au scăzut prin injecție. Nu se înregistrează observații privind nivelul coeficientului respirator sau al conținutului de glicogen din ficat și nu se oferă nicio altă dovadă, că simptomele generale ale diabetului au fost diminuate sau viața animalului prelungită".

Această descriere corectă detaliată a operei lui Paulescu nu lasă îndoieli cu privire la cunoașterea datelor sale de către membrii echipei canadiene. Faptul că a refuzat să permită ca un nume ca al său să fie pus pe lucrările publicate de Banting – Best în care opera lui Paulescu era grotesc deformată, a fost probabil făcut pentru a nu compromite reputația sa profesională.

În plus, la sfârșitul anului 1923, după acordarea Premiului Nobel, Paulescu și-a trimis lucrările lui Banting și Macleod, cerând o explicație despre meritul pentru descoperirea insulinei. Cu toate acestea, nu a urmat nici o reacție din partea lor.

Bliss a încercat să ne convingă, în cartea sa [35], că opera lui Paulescu nu era cunoscută de cercetătorii de atunci. Nimic nu ar putea fi mai greșit. La începutul lunii noiembrie 1921, E.L. Scott (care a produs cu ani mai devreme un extract de pancreas) i-a trimis lui N.C. Paulescu o scrisoare de felicitare pentru lucrarea sa publicată în „Archives Internationales de Physiologie" din 31 august 1921, iar J.R. Murlin, un alt cercetător cunoscut în State în 1923 [140], și-a reluat cercetările asupra extractului pancreatic stimulat tot de Paulescu. Deci, cum s-ar putea ca lucrarea acestuia, bine cunoscută altor cercetători din America de Nord, să nu fi fost cunoscută de Banting și Best?

În 1926, J.J.R. Macleod, în „Carbohydrate Metabolism and Insulin" [125], și Sir Sharpey-Schafer, celebrul endocrinolog englez, în lucrarea sa „*The Endocrine Organs*" [224], i-ar dedica locuri semnificative lui N.C. Paulescu, prezentând într-o manieră admirabilă contribuția sa la elucidarea proprietăților secreției endocrine pancreatice.

Trebuie să acceptăm, că totuși Banting și Best poate să nu fi fost foarte familiarizați cu lucrările lui Paulescu din 1921. Acest lucru nu a putut fi acceptat totuși după anii următori. De ce nu s-au referit la opera lui Paulescu în publicațiile lor ulterioare? Este o întrebare dificilă pentru istoriografia canadiană. Pentru noi răspunsul este clar: Best, Banting și Macleod erau familiarizați cu opera românului, care a anunțat clar și precis descoperirea insulinei. Dacă ar fi acceptat acest adevăr, asta însemna că ar fi trebuit să-i transfere meritul descoperirii totalmente lui Paulescu. Pentru aceasta, aveau nevoie de moralitate și de bunăcuviință, calități care lipseau în „*coșul crabului*" din Toronto. Așa se explică de ce eforturile lui Paulescu de a restabili adevărul în 1923 au fost brutal ignorate de canadieni. După aceea, în Toronto totul a fost convenabil şi definitiv uitat.

Faptul că, chiar și după scrisoarea trimisă prof. I. Pavel (1969), în care Best și-a exprimat regretul citării greșite din 1921, nu s-a făcut nicio mențiune publică despre Paulescu în niciuna dintre numeroasele sale discursuri și prezentări publice ulterioare vizând descoperirea insulinei.

Recent, am descoperit o scrisoare a lui Best din 10 ianuarie 1972, care spunea următoarele:

„Stimate Dr. Pavel:

Îmi cer scuze din suflet pentru întârzierea îndelungată de a răspunde la scrisoarea dumneavoastră. Am ținut prelegeri în Anglia și pe continent și abia recent m-am întors la Toronto.

Am vorbit de multe ori despre istoria insulinei în cursul anului 1971. Cu unele ocazii la o invitație sau o trecere în revistă a lucrării de la Toronto, au fost conturate detaliat realizările celor ca Paulescu și Kleiner. Unele dintre aceste prelegeri vor fi publicate ulterior.

După cum cred că veți fi de acord, a fost important să purificăm extractele noastre, care conțin insulină și să le dăm pe perioade lungi câinilor depancreatizați. Acum cincizeci de ani, la acel moment, am avut peste 100 de experimente reușite și s-a pregătit calea pentru administrarea clinică a materialului. Ca mâine, acum în urmă cu cincizeci de ani, i s-a administrat prima insulină unui pacient.

După cum știți, Dr. J.B. Collip, utilizând informațiile pe care le-am obținut timp de nouă luni, a purificat extractul nostru și l-a folosit în tratamentul pacienților de aici în ianuarie și februarie 1922. Au apărut dificultăți în acest proces și a trebuit să mă întorc la o nouă preparare de insulină – un produs foarte modificat care a funcționat bine.

Am avut mai multe discuții cu profesorul Frank Young recent și pregătesc câteva materiale despre lucrarea din Toronto, care vor fi publicate în timp util.

Cu salutări de sezon amabile.

Cu stimă,

Charles H. Best

CHB:gb”.

Această scrisoare pe care am citit-o pentru prima dată și pe care am inserat-o în acest capitol după ce l-am scris, mi-a întărit convingerea, că principalele obiective ale lui Best erau: în primul rând, să-și însuşească cât mai mult merit în descoperirea epocală, exagerând foarte contribuția sa personală, vizibilă din afirmațiile ce distorsionează conștient adevărul, cum ar fi că cincizeci de ani (la momentul scrierii celor de mai sus) efectuase deja peste 100 de experimente de succes (care știm că nu au fost atât de reușite pe cât și-ar dori el să credem); a declarat, că a doua zi se vor împlini cincizeci de ani de la prima insulină administrată unui pacient. El se referă aici la administrarea nereușită a „extractului brut” al acesteia, care provoacă efecte secundare severe; interesant e că nu a menționat niciodată pe Banting și Macleod, iar când se referă la Collip, își diminuează meritul dând de înțeles, că purificarea s-a bazat pe informațiile obținute de aceștia pe parcursul a nouă luni; referitor la dificultățile în prepararea insulinei, a afirmat, că „un proces foarte modificat a funcționat bine” fără a acorda merit lui Walden de la Lilly Company; în cele din urmă, la sfârșitul scrisorii, el a făcut referire la câteva discuții purtate cu profesorul Frank Young, despre care știm că era

președintele comitetului IDF, înființat pentru a clarifica prioritatea în descoperirea insulinei. Cum ar fi putut Young să fie imparțial în această situație?

Deși C.H. Best a declarat, că în prelegerile sale a discutat „în detaliu" contribuțiile lui Paulescu și ale multor altora, care lucraseră cu extracte de pancreas, dar nu știm care texte similare au fost publicate așa cum promisese el mai devreme.

Poate fi singurul său obiectiv menit să-l liniștească pe profesorul Pavel și să-l împiedice să meargă mai departe. Iată și motivul marii amărăciuni a prof. Pavel, când a vorbit despre lipsa de corectitudine a lui Best.

Cât de mult ar fi însemnat asta pentru corectarea reputației grupului din Toronto este ușor de anticipat. Spre discreditarea sa, Best nu era suficient de curajos pentru a face acest lucru „The Best Syndrome" este sindromul lașității, lipsei de etică și moralitate la care s-a referit Paulescu în 1928, cu puțin timp înainte de moartea sa.

În opinia mea, Best nu a fost cel mai vinovat membru al echipei canadiene, dar cu siguranță a fost ultimul cu șansa de a corecta o veche nedreptate, însă, spre regretul și rușinea lui, nu a făcut-o



Casa Memorială a lui N. Paulescu

Мемориальный дом Н. Паулеску

Memorial House of N. Paulescu

PARTEA A CINCEA
PROTESTELE LUI N. PAULESCU ȘI DEZAMĂGIREA LUI DIN 1923-1925

Capitolul 26.
Protestele lui N. Paulescu la Fundația Nobel și la Academia de Medicină din Paris

În timp ce canadienii sărbătoreau decernarea Premiului Nobel în 1923, care a fost anunțată în luna octombrie, Paulescu și-a continuat în liniște încercările de a pune în practică descoperirea hormonului pancreatic antidiabetic, adică purificarea acestuia în scopuri de administrare subcutanată, la om. Pentru a evita surprizele neplăcute și aproape de a fi anticipat „furtul canadienilor”, el a solicitat, la începutul anului 1922, un brevet, intitulat „Pancreina și procesul de producție”, pe care îl va obține la 10 aprilie 1922 cu numărul 6254. Ca şi lucrarea finală publicată de el la 31 august 1921 în „Archives Internationales de Physiologie”, şi conţinutul brevetului său despre „Pancreină” este o capodoperă ce conține câteva etape noi în procesul de purificare a extractului folosit în experimentele sale anterioare, obținând în final un „lichid limpede și transparent”, cu un grad de puritate suficient de ridicat pentru a fi administrat pacienților. Singura problemă rămasă de rezolvat, așa cum s-a menționat în cererea sa de brevet, a fost cea financiară:

„Pentru a utiliza pancreina în tratamentul diabetului uman, aceasta trebuie preparată în cantități mari, ceea ce necesită mult capital”.

În timp ce Paulescu nu a reușit să obțină acest capital în România, canadienii au găsit cu ușurință surse financiare în Statele Unite ale Americii de la compania Lilly. Se știe că la 16 iulie 1922, când Clowes a vizitat Toronto pentru a discuta rezultatele testelor efectuate cu produsul lor numit „Iletin”, a fost surprins să vadă imensele probleme legate de producția de insulină, pe care Laboratorul Connaught a încercat fără succes să le producă în cantități substanțiale de extract pancreatic.

De fapt, tehnica de purificare a lui Collip, adoptată de Laboratorul Connaught, s-a dovedit a fi imprecisă și neconcludentă în rezultatele la care s-a ajuns. În realitate, principalul progres în purificarea extractului pancreatic a fost făcut de George Walden, care în Laboratorul Lilly din Indianapolis a început producția de insulină în iulie 1922. Primele fiole care conțineau 10 cm^3 de preparat, obținut din pancreasul de porcine au fost trimise la Toronto cu denumirea „Iletin”. Ca și în Toronto la acea vreme, numai Banting era acreditat să fie principalul distribuitor al extractului Collip.

La Indianapolis la Eli Lilly Company, în lunile care au urmat, s-au folosit surse imense de bani pentru a procura pancreas, alcool, animale și o forță de muncă calificată, condusă de biochimistul George B. Walden (1895-1982), care va perfecționa cu succes tehnica de purificare a extractului, folosind metoda „punctului izoelectric”, perfecționată la sfârșitul anului

1922. Aceasta a permis să acopere cerințele Americii de Nord, precum și a unor centre europene până în februarie 1923 în insulină.

Așadar, în urma descoperirii făcută de Paulescu, unicele probleme rămase de rezolvat au fost pur tehnice: purificarea extractului, care conţine insulină în vederea administrării acestuia la om. În acest sens, primul pas important a fost făcut de Paulescu și dovadă este brevetul său, conform căruia, se poate face o formă activă de insulină, dar din păcate, el nu a avut suportul clinic și financiar necesar. Dimpotrivă, acest lucru era disponibil pentru colegii din Toronto. Extractul lui Collip, deși doar parțial purificat și varia în efectul său de la lot la lot, a fost rapid utilizat în terapie. Eșecurile dese nu au fost luate în considerare iar puținele succese i-au făcut să concluzioneze „că se poate”. Oricum, aceste oportunități nu pot fi considerate un merit științific în descoperirea insulinei, lucru revendicat și căruia i se pune capăt de brevetul lui Paulescu:

„*Reclam invenția produsului organic pancreatic care, atunci când este injectat în sânge, produce o diminuare sau chiar o suprimare tranzitorie a simptomelor diabetului*”.

Detaliile privind „*Proprietățile fizico-chimice*” ale extractului pancreatic, obținut în urma procedurilor finale, au fost publicate în numărul din 31 mai 1923 al „*Archives Internationales de Physiologie*”. Chiar și această abordare susține ideea, că eforturile lui Paulescu s-au concentrat exclusiv pe problemele tehnice legate de aplicarea clinică a marii sale descoperiri. Canadienii, cunoscând investigațiile lui și apropierea de succes, se grăbiseră evident să obțină un extras aplicabil la om. Cu toate acestea, Paulescu nu știa ce se întâmplă în Toronto, deoarece ei nu publicaseră nimic din cercetările de până în februarie 1922. Chiar dacă ar fi citit lucrarea lor din februarie 1922, care se referă strict la experimente pe animale, nu ar fi câștigat nimic și ar fi putut doar observa, că fiziologii canadieni i-au copiat descoperirea. Astfel, el a continuat în liniște să pună în practică marea sa operă.

În acest moment, prin presa de atunci a aflat noutatea despre acordarea Premiului Nobel la doi canadieni pe nume Banting și Macleod, ale căror contribuții în acest domeniu nu le cunoștea total. Vestea l-a surprins de parcă ar fi fost lovit de fulger. Cu oarecare dificultate, a obținut copii ale lucrărilor publicate de către ei la sfârșitul anului 1922. Nu a putut găsi o copie a lucrării publicate de Banting și Best în februarie 1922, care să conțină distorsiuni grosolane ale rezultatelor sale. În orice caz, datele publicate de ei în 1922 s-au repetat doar într-o manieră inferioară, referitor la cercetarea publicată de Paulescu cu cel puțin un an mai devreme.

Prima reacție a fost confuzia. Cunoscând onestitatea omului de știință român care și-a găsit expresie de multe ori în relațiile cu studenții săi, este ușor de prezis reacțiile sale adresate Fundației Nobel, care sunau astfel:

“Universitatea din București

Facultatea de Medicină
Laboratorul de Fiziologie, București
6 noiembrie 1923
Stimate Președinte,

Am aflat din ziare, că Comisia Premiului Nobel pentru Fiziologie și Medicină le-a acordat domnilor Banting și Macleod din Toronto (Canada) o recompensă științifică pentru descoperirea efectelor antidiabetice ale extractului pancreatic, numit de ei insulină.

Caut ocazia de a protesta împotriva faptului, că această distincție a fost acordată unor oameni care nu au meritat-o.

Într-adevăr, descoperirea acestor efecte fiziologice și terapeutice îmi aparține în totalitate.

La 22 iunie 1921, am trimis la „Archives Internationales de Physiologie" din Liège, o revistă științifică foarte citită, o lucrare publicată în august al aceluiași an, intitulată: „Cercetări privind rolul pancreasului în asimilarea nutrienților", având următoarele subtitrări: „I. Efectul extractului pancreatic injectat în sângele unui animal cu diabet".

Anexez, drept dovadă, o copie a articolului din această revistă cu care colaborez.

În lucrare am arătat că:

I. Dacă la un animal, cu diabet indus prin ablația pancreasului, se injectează un extract pancreatic în vena jugulară, observăm:

a) diminuarea și suprimarea temporară a hiperglicemiei, care poate fi înlocuită cu hipoglicemie și o diminuare sau chiar suprimare temporară a glicozuriei;

b) diminuarea considerabilă a ureei sangvine și a ureei urinare;

c) diminuarea marcată a cetonemiei și cetonuriei.

II. Efectul extractului pancreatic asupra glicemiei și glicozuriei variază cu intervalul de timp după injectare, începând imediat și atingând un vârf la aproximativ două ore și durând aproximativ 12 ore.

Efectul variază și în funcție de cantitatea de pancreas utilizată pentru prepararea extractului.

III. Dacă la un animal normal non-diabetic se injectează un extract pancreatic într-o venă, se constată o scădere marcată a glicemiei, a ureei sangvine și a ureei urinare.

IV. Efecte similare, care influențează în special hiperglicemia diabetică și glicozuria nu sunt produse de:

a) injectarea unei soluții saline;

b) injectarea unui extract dintr-un alt organ decât pancreasul;

c) sau injectarea intraspinală a unei soluții nucleate de sodiu, care provoacă o criză de febră.

Astfel, tratamentul diabetului era deja descoperit și nu mai rămase nimic decât aplicarea lui la om.

Publicarea mea a avut un mare efect în special în America de Nord și, în noiembrie 1921, am primit scrisori de felicitare de la oameni de știință americani, printre ei, de la domnul Ernest L. Scott, profesor asistent de fiziologie la Universitatea Columbia din New York.

Un an și jumătate mai târziu, în decembrie 1922, timpul exact necesar reproducerii experimentelor mele, domnii Banting și Macleod, cărora li s-au alăturat alți medici canadieni, au publicat primele rezultate ale cercetărilor aparținute lor:

– Banting, Best, Collip, Campbell și Fletcher. Extractele pancreatice în tratamentul diabetului zaharat. The Canadian Medical Association Journal, martie 1922 p. 141.

– Banting, Best, Collip, Macleod and Noble, The effect of pancreatic extract (Insulin) on normal rabbits, American Journal of Physiology, septembrie 1922, 162-76.

În aceste lucrări nu s-a făcut nimic altceva decât să se repete ceea ce am afirmat mai devreme despre reducerea glicemiei și glicozuriei, a ureei sangvine și urinare, a cetonemiei și a cetonuriei în urma administrării i.v. la orice injectare a extractului pancreatic la un animal cu diabet.

Prin urmare, Comitetul dumneavoastră a fost pasibil de o greșeală în onorarea unor oameni, care au considerat, că este potrivit să exploateze și să-și însușească munca altuia.

Cerând să-mi acordați dreptate, vă rog, domnule președinte, primiți cele mai înalte salutări ale mele.

N.C.Paulescu

Doctor în Medicină și Științe Naturale al Universității din Paris

Profesor de fiziologie al Facultății de Medicină din București

Scrisorile lui Paulescu au ajuns la Uppsala, când anunțul decernării Premiului Nobel „Pentru descoperirea insulinei” era contestat indirect atât de F.G. Banting (care a anunțat că își va împărți premiul cu C.H. Best), cât și de J.J.R. Macleod (care a anunțat că își va împărți premiul cu J.B. Collip). Această „ciudată împărțire a pradei” a semnalat deja un vot de denunț pentru Comitetul Premiului Nobel care, acționând în mare grabă, mai mult pe cuvinte decât pe fapte (date publicate), nu a putut evalua meritul oamenilor, care făcuseră posibilă descoperirea tratamentului in diabetul zaharat. Delirele paranoice ale lui Banting, susținute de un lobby politic puternic, asociate cu prestigiul de care se bucura Macleod, au dus la concluzia grăbită, că Premiul Nobel trebuia să le fie atribuit. Deși Banting și Macleod, împreună cu colegii lor, nu publicaseră în 1922 mai mult de câteva lucrări minore pe acest subiect [6-9, 13-21], este greu de înțeles de ce nu s-a mai încercat să se verifice lucrările prezentate de autorii canadieni în care ei afirmau, că nimeni nu a reușit încă să obțină principiul pancreatic antidiabetic.

Iată de ce, după obiecțiile canadienilor, scrisoarea lui Paulescu a adus dovezi incontestabile, că tratamentul antidiabetic a fost descoperit cu cel

puțin șapte luni înainte de Banting și Best și că, caracteristicile lui fiziologice fuseseră deja admirabil elucidate.

Această situație neplăcută a fost prevăzută de profesorul Alfred Petterson, care s-a opus cu tărie și pe bună dreptate la un premiu Banting-Macleod;

„*Pentru mine este destul de clar, că o cerință fundamentală în acordarea unui Premiu Nobel unei persoane este cunoașterea rolului pe care persoana l-a avut de fapt în munca de care este onorat...*

În perioada în care am participat la acordarea Premiului Nobel, justificarea premiului nu s-a bazat niciodată pe dovezi din partea unor persoane necunoscute, pe afirmații precum „este fără îndoială" asupra unor lucruri care sunt considerate „foarte posibil". În opinia mea, este necesar ca adunarea să adere doar la fapte verificabile. În caz contrar, ea riscă dezvoltarea unor descoperiri dubioase la o altă dată".

Dezvoltarea ulterioară a evenimentelor a demonstrat câtă dreptate a avut A. Petterson și cât de dezastruoase sunt efectele interferenței politice în chestiuni științifice.

Ca răspuns la protestele justificate ale lui Paulescu, comisia Nobel nu a făcut altceva decât să-i trimită broșura intitulată „*Premiile Nobel din 1923*". În discursul lui Sjoquist, s-a citat din lucrarea lui Banting și Best din februarie 1922 numele unor înaintași, printre ei fiind inclus și cel al lui Paulescu. Acum, citind datele lui care însoțeau scrisoarea sa de protest, greșeala gravă care s-a făcut l-a pus într-o poziție jenantă. A recunoaște eroarea lor ar fi putut avea consecințe nebănuite. Cum i-ar fi explicat regelui Suediei, care dăduse premiul lui Banting și Macleod, că alegerea celor doi a fost total greșită? Problema era irezolvabilă deoarece, conform statutului Fundației Nobel, odată ce un premiu a fost acordat, acesta nu putea fi retras. Pe de altă parte, negarea valorii operei lui Paulescu era evident imposibilă. În consecință, au preferat să tacă în speranța, că totul va fi uitat în curând. Pe termen scurt, atitudinea dată a fost aparent favorabilă. Cu toate acestea, contestarea deciziei lor continuă și până astăzi, la 103 ani de la acordarea premiului.

Astfel, istoria are partea ei pozitivă, care arată că adevărul nu poate rămâne ascuns pentru totdeauna și că se vor găsi mereu oameni ce vor lupta pentru acest adevăr.

Se pare că Paulescu începuse deja să pună sub semnul întrebării moralitatea existentă în unele cercuri științifice. Această concluzie a fost susținută de lipsa de răspuns din partea lui Banting și Macleod, cărora le trimisese extrase din lucrarea sa în noiembrie 1923. Totuși, crezând în Justiție și Adevăr, Paulescu nu a renunțat. El a trimis un memoriu detaliat Academiei de Medicină din Paris, prin care a cerut să i se studieze cazul în prioritatea descoperirii insulinei.

Răspunsul evaziv al secretarului general al Institutului Francez, prof. Charles Achard, trebuie să fi fost foarte dureros pentru N.C.Paulescu. Așa cum făcuse Ponțiu Pilat la vremea lui, prof. Achard s-a spălat pe mâini de caz, neîndrăznind să susțină Adevărul împotriva minciunii și a înșelăciunii, ascunzându-se în spatele pretextului, că nici lucrările lui Paulescu, nici cele ale canadianului nu au fost publicate în Buletinul Academiei de Medicină. Acesta este răspunsul lui:

„Biroul Secretarului General
Academia de Medicină
16, Rue Bonaparte VI Paris,
19-II-1924
Dragul meu coleg,

Nu am nicio îndoială, că o mare parte din cercetările voastre cu privire la rolul pancreasului în diabet au fost o demonstrație anterioară fiziologilor canadieni, care au descoperit insulina.

Trebuie recunoscut că în acest caz, există multe alte lucrări iar fiziologii canadieni au reușit doar să pregătească un extract endocrin injectabil la om.

Pe de altă parte, lucrarea dumneavoastră nu a fost publicată în „Buletinul Academiei de Medicină” și deci este dificil să publicați o revendicare de prioritate față de autorii care, de asemenea, nici ei nu au publicat nimic în acest Buletin. Acesta este motivul pentru care consiliul Academiei nu v-ar putea fi de folos.

Vă rog, dragă coleg, primiți cele mai cordiale salutări ale mele.
C. Achard

Pentru Paulescu, care a fost foarte sincer și naiv față de implicațiile politice ale cazului său, poziția conturată mai sus i s-a părut de necrezut. Acest lucru a indus la strigătul lui aproape disperat:

„Și mai surprinzător, Academia de Medicină din Paris, care mai devreme fusese condusă de Lancereaux, a refuzat (prin Consiliul său) să accepte comunicarea unei lucrări, care nu era altceva decât rezultatul descoperirii neuitatului Maestru.

Astfel, a respins din neatenție munca școlii franceze, pentru a accepta cu aplauze plagiatul american”. („Manualul de medicină Lancereaux-Paulescu”, vol. 4, 1930, p. 62).

O altă încercare a lui Paulescu de a face dreptate a fost o pledoarie adresată unui vechi prieten din timpul aflării sale la Paris, prof. Maurice Arthus de la Universitatea din Lausanne, recunoscut pe scară largă în The World of Medicine la acea vreme, cerându-i să arbitreze imparțial evenimentele privind prioritatea în descoperirea insulinei. Din răspunsul trimis de Arthus lui Paulescu, sunt de părere că el s-a eschivat că nu a primit

scrisori de la Macleod pentru a le compara. Astfel, a simțit că nu este în măsură să emită o judecată corectă.

Mai jos este prezentat răspunsul lui:

„Dragă coleg,

Imediat ce am primit scrisoarea dumneavoastră prin care mi-ați cerut părerea despre adevăratul descoperitor al insulinei, i-am scris profesorului Macleod din Toronto, rugându-l să-mi trimită reeditări ale lucrărilor scrise de el și de școala lui în acest domeniu.

Colegul nostru mi-a trimis o lucrare destul de voluminoasă, intitulată „Insulina", publicată în august 1924 în „Medicina", care conține o primă parte fiziologică scrisă de el și o a doua parte clinică scrisă de domnul Campbell. Nu am primit însă lucrările publicate în 1922 din cealaltă parte a Atlanticului. Nu sunt în posesia revistelor în care au apărut, astfel încât să nu le cunosc decât prin diferite rapoarte prezentate în reviste medicale, cărți științifice etc.

Astfel, sunt în posesia lucrărilor dumneavoastră, pe care mi le-ați trimis și am o copie a unui jurnal scris doar în 1924. În mod firesc, sunt dovezi insuficiente pentru a mă ajuta să adopt o poziție fermă, care poate fi oarecum ca o judecată, bazată pe cunoașterea tuturor documentelor relevante.

Înțelegeți astfel rezerva pe care trebuie să mi-o impun pentru a nu fi considerat imprudent.

Acesta este motivul pentru care nu v-am răspuns mai devreme și pentru care nu sunt în măsură să vă dau un răspuns astăzi.

Sunt foarte nemulțumit. Mi-aș fi dorit să vă pot face dreptate, ca dovadă a simpatiei mele pentru D-stră.

Veșnic colegul devotat,

Maurice Arthus".

La o sută și trei ani de la aceste evenimente, nu putem decât să ne întrebăm de ce prof. Arthus nu a reușit să consulte lucrările canadienilor în jurnalele în care fuseseră publicate. Ne îndoim că nu erau disponibile la Lausanne, de vreme ce Paulescu le-a putut obține la București. Cu toate acestea, trebuie să recunoaștem situația dificilă în care a fost pus Arthus în luarea unei decizii favorabile românului, care nu ar fi fost doar împotriva nord-americanilor, ci și împotriva Fundației Nobel. Nu știm cine ar fi avut la vremea ceea curajul să ia o asemenea decizie. Cert este că Paulescu ar fi făcut-o, dacă i-ar fi cerut-o cineva într-o poziție similară.

Ultima încercare pe care avea să o facă ar fi aceea de a-și exprima personal punctul de vedere la cel de-al 12-lea Congres Internațional de Fiziologie, care avea să aibă loc la Stockholm în 1926. El trimisese o lucrare în care se arăta clar, că Banting în urma eșecului încercării cu marea lui idee, a obținut în sfârșit rezultate similare cu cele publicate de Paulescu, dar abia

după ce și-a adoptat tehnica în prepararea extractului pancreatic. Acest articol conținea, printre altele, următoarele întrebări dificile:

„*Imediat și contrar rezultatelor primelor încercări, au recurs la un pancreas de bovină care conține tripsină.*

Și, cu toate acestea, evită să explice cum au ajuns să-și schimbe total procedura inițială și să utilizeze exact ceea ce a fost descris în lucrarea mea”.

O comunicare de această natură cu consecințe potențial devastatoare ar fi însemnat compromiterea gravă a integrității Fundației Nobel, astfe nu este surprinzător, că acest comunicat a fost respins.

Explicație: Președintele Comitetului a fost nimeni altul decât prof. J.E. Johansen, care cu trei ani mai devreme a prezidat comisia de acordare a premiului Nobel canadienilor „*Pentru descoperirea insulinei*”.

Câtă nenorocire,... Ce umilință pentru Paulescu care și-a văzut munca de peste 15 ani călcată în picioare. Cât de dureros trebuie să fi fost să observe imoralitatea, care domina comunitatea științifică internațională. Cum ar fi putut să fie înțeleasă lașitatea manifestată de cei, care cunoșteau adevărul și despre care nu au vrut să vorbească? Iată imensa amărăciune pe care o va exprima în 1928 spre sfârșitul vieții în „*Manualul de medicină Lancereaux-Paulescu”, Vol. IV*:

„*Astfel, în timp ce unii m-au jefuit, alții au încercat să-mi blocheze eforturile de a remedia această nedreptate. Lucrul se întâmplă în mijlocul cinstiților Oameni de Știință!*

Consider că este de datoria mea să-mi informez studenții despre astfel de evenimente rușinoase, astfel încât atunci când se dedică muncii științifice, să știe la ce să se aștepte de la niște colegi fără scrupule.

Înainte de toate acestea, credeam eu, am învățat că un om de știință poate lucra în deplină securitate, deoarece eram convins, că datele publicate vor reduce la tăcere orice îndoială că ar putea fi contestate. Din păcate, astăzi, sunt nevoit să mărturisesc, că am greșit total în acest sens. Dar mi se pare imposibil să susțin un alt viciu și mai ignobil care este furtul lucrării științifice a altuia. Va fi dezastruos dacă această practică necinstită va fi adoptată și în Știință, care trebuie să rămână pură și nepătată... ca Adevărul pe care îl reprezintă Ea.

Insist și cer, prin urmare, să se înființeze un tribunal internațional imparțial, care să investigheze frauda științifică - asemănătoare cu cea care există pentru investigarea fraudelor literare”.

Cererea lui Paulescu și tonul moral înalt ce rezonează în ea sunt ca o viziune profetică, ținând cont de cantitatea și gradul în care frauda științifică este practicată astăzi, precum și judecând după alarma ridicată în cercurile științifice din ultimele decenii [101,115, 210] . Din păcate, întâmplător, în 1923, Paulescu avea în mână toate cărțile pierdante, în timp ce canadienii erau în posesia tuturor cărților câștigătoare. Pe unele chiar le-au scos din

mânecă. În judecarea atitudinii de rezervă a diferitelor instituții sau indivizi față de cererea lui Paulescu de recunoaștere a priorității sale în descoperirea insulinei, trebuie să luăm în considerare câțiva factori subiectivi care, în contextul anilor 1921-1923, au avut o mare importanță:

Primul: Reputația Fundației Nobel era una dintre cele mai bune. Astfel, o decizie luată de aceasta era considerată corectă. Decizia privind negarea acordării Premiului Nobel ar fi putut fi considerată o excepție nefericită. Întrucât avertismentul bine întemeiat al lui Petterson nu a fost luat în considerare, aceasta înseamnă că presiunile externe erau mari.

Al doilea: Foarte puțini oameni erau la curent cu cercetările privind izolarea hormonului pancreatic antidiabetic astfel, chiar și pentru un specialist la acea vreme, ar fi fost dificil să evalueze valoarea lucrărilor lui Paulescu. Descrierea efectelor hipoglicemiante, anticetogenice și anticatabolice până atunci necunoscute ale extractului pancreatic a făcut dificil ca descoperirea realizată să fie apreciată și înțeleasă în același mod ca și astăzi.

Al treilea: Lașitatea, mai degrabă decât curajul, caracterizează comunitatea științifică când sunt două tabere în discuție: una slabă și alta puternică. Chiar dacă toate dovezile sunt de partea grupului mai slab, foarte puțini vor fi dispuși să-l sprijine. În cazul descoperirii insulinei, o tabără a fost reprezentată de solitarul Paulescu, care mai și locuia departe, în timp ce cealaltă tabără mai mare, mai zgomotoasă și apreciată pe scară largă era la locul potrivit și la momentul potrivit. Am observat același lucru în mai multe încercări de a publica articole pe acest subiect în principalele reviste de diabetologie contemporane. Refuzurile au fost extrem de politicoase, repetându-se invariabil o temă cunoscută: Într-adevăr, Paulescu a descoperit insulina înaintea canadienilor, dar ce se poate face acum? De ce să deschizi răni demult vindecate? De ce să creăm precedente în spinoasa problemă a priorității?

Mai mult chiar, un distins coleg italian m-a consolat cu observația, că tocmai această rezistență la restabilirea Adevărului în problema dată ne dă posibilitatea să vorbim mai mult despre ea. După cum a spus el, doar puțini canadieni nu știu că Paulescu a descoperit insulina. În gândurile mele, m-am întrebat: ei bine, dacă toată lumea știe asta, de ce să nu o spunem deschis? Aceasta ne duce la problema eternă a omului de știință: lașitatea.

În fine, trebuie spus, că Paulescu a fost subiectul unei crunte nedreptăți care a venit nu numai de la canadieni și susținătorii lor, ci și de la compatrioții săi. Crizele politice și economice din deceniul al patrulea au fost urmate de război și dictatura comunistă (care l-a inclus în lista neagră pentru opiniile sale „idealiste” despre viață). Pentru a-i ilustra soarta tragică, celebrul sculptor român Paciurea i-a așezat în capul mormântului un bust al lui Hristos, purtând o coroană de spini, care și astăzi pare să șoptească „*Părinte, iartă-i că nu știu ce fac*”.

C. IONESCU-TÎRGOVIŞTE

INSULINA

DESCOPERIREA MEDICALA A SECOLULUI

APARTINE

ROMANULUI



N.C. PAULESCU

București, 1996

Prima pagină a cărții în limba română:
„Insulina – descoperirea medicală a secolului aparține românului N.C. Paulescu”
(C. Ionescu-Tîrgoviște)

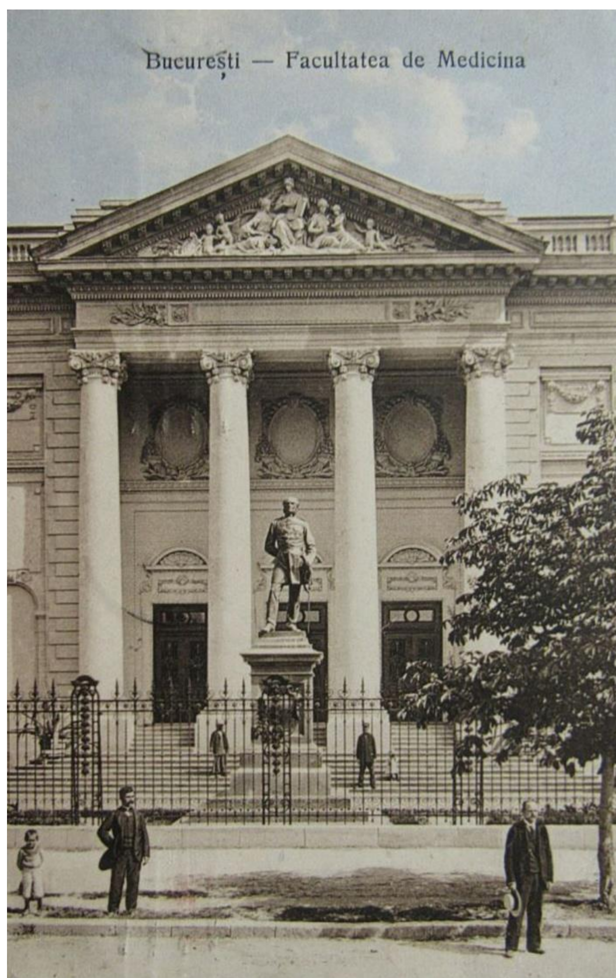
Титульный лист книги на румынском языке:
«Инсулин – медицинское открытие века принадлежит румыну Н. К. Паулеску»

The title page of the book is in Romanian:
„Insulin, the Medical Discovery of the Century, by the Romanian N. C. Paulescu”.

Capitolul 27.

Toronto vs Bucureşti

Este interesant de evidențiat pozițiile celor două tabere opuse și care în același timp se poziționau drept complementare, de la București și Toronto în 1923.



Universitatea din București

Бухарестский университет

University of Bucharest

N.C. Paulescu, după numeroase experimente efectuate potrivit unui protocol de lucru inatacabil, și cu o gândire fiziologică impresionantă, a ajuns la concluzii precise și clare, care au fost susținute de experimentele sale, conform cărora pancreasul secretă o substanță hormonală, numită de el „*pancreină*" și care era responsabilă de „*diabetul pancreatic*". Ca o extensie logică, aceasta „*Pancreina*" era și „cheia pentru tratamentul diabetului". Pentru această descoperire, care i-a aparținut în totalitate, printr-o mare greșeală și absolut arbitrar, unui grup canadian eterogen și necunoscut i s-a acordat pe nedrept, în 1923, Premiul Nobel pentru fiziologie și medicină.



Universitatea din Toronto

Университет Торонто

University of Toronto

Pe de altă parte, Banting, o personalitate ciudată cu o aversiune aproape fizică pentru tot ceea ce însemna cercetare și muncă științifică, precum și limbajul și comportamentul său departe de fi academic, era obsedat de achiziționarea unui extract de pancreas aplicabil la om. S-a angajat astfel în lucrări științifice dezordonate, în care l-a implicat pe Macleod și prin el, pe Best și mai târziu pe Collip. Macleod a reușit să pună o oarecare ordine în protocoalele experimentale timpurii ale lui Banting și Best, menținându-le într-o direcție, care s-a dovedit ulterior a fi cea corectă.

Chiar și în perioada absenței sale de la Toronto, în vara anului 1921, el le-a transmis celor doi tineri cercetători indicații importante cu privire la metoda de preparare a extractului pancreatic, precum și modificările protocolului de lucru. Prin această modificare importantă, preluată din lucrarea lui Paulescu de către Macleod, cei doi lăsați să lucreze la Toronto au confirmat convingător ceea ce Paulescu mai devreme demonstrase: în pancreas există un hormon hipoglicemiant care, administrat unui animal cu diabet, suprimă temporar starea clinică și biochimică ca și simptomele bolii. Convins mai mult de datele lui Paulescu decât de cele ale lui Banting și Best, Macleod a intuit pe bună dreptate importanța excepțională a acestei descoperiri. El știa că aplicarea ei era doar o problemă pur tehnică - aceea a purificării extractului pancreatic, care în versiunea din 1921 era nepotrivită pentru administrare umană. Din acest motiv, el l-a adăugat echipei pe Collip, biochimistul cu experiență.

De fapt, cursa nebună contra cronometru pentru obținerea extractului de pancreas purificat a fost declanșată de Macleod care, conștient de lucrările lui Paulescu, și-a dat seama că singura șansă de a-și însuși meritul descoperirii era utilizarea lui în tratamentul bolii. Banting a înțeles, de asemenea, importanța acestei aplicații la oameni, așa cum o va face Collip mai târziu. Cel mai nevinovat a fost prins la mijloc și a fost complet dezorientat, a simțit că ceva important se petrece în jurul lui, fără să-și dea seama, anume că Bătălia din „Coșul crabului” din Toronto se încingea. Fiecare dintre ei se grăbea pe propriul său drum pentru a ajunge primul la obiectivul final. *„...Grăbim experimentele cât mai repede posibil”,* i-a scris Macleod lui Joslin pe 21 noiembrie 1921. Între timp, Collip a devenit interesat de cursa de purificare a extractului pancreatic. Banting i-a cerut lui Macleod să urgenteze sosirea lui Collip. Best a fost împotriva acestui lucru, dar Banting l-a convins, deoarece toți ajunseseră la următoarea concluzie:

„...nevoia urgentă a materialului nostru antidiabetic pentru uz clinic”, [Best, 1957: Osler Oratium, 12 iulie 1957].

J.B.Collip s-a alăturat echipei la mijlocul lui decembrie 1921 și, în urma sugestiilor lui Macleod (luate din lucrările lui Paulescu), va începe prepararea unui extract din pancreas bovin. A fost, de asemenea, sursa folosită de Banting și Best în a doua jumătate a verii lui 1921. Evident, Macleod nu a divulgat sursa inspirațiilor sale. A prezentat-o ca pe propria sa contribuție la protocolul de lucru, care suferise numeroase modificări dezordonate. Interesant este că s-ar fi putut renunța la toate procedurile lor originale și, treptat, protocolul lui Paulescu ar fi fost adoptat.

În timp ce J.B. Collip își desfășura pe ascuns activitățile de purificare a extractului pancreatic, F.G. Banting și C.H. Best de asemenea i-au administrat în secret, fostului coleg de clasă al lui Banting, Joe Gilchrist, pe 20 decembrie, propriul lor extract toxic de pancreas, evident, fără niciun efect pozitiv.

De asemenea, pe furiș, Collip a demonstrat efectul antichetogenic al extractului, posibil și la sugestiile lui Macleod. Bliss (pg. 103) știind că acest efect fusese demonstrat foarte clar de Paulescu cu un an mai devreme, ar fi spus:

„*Experimentele lui Collip au fost primele demonstrații evaluate în Toronto, precum că extractul ar putea anula cetoza*".

De ce această afirmație admirativă nu a fost folosită de Bliss pentru demonstrația experimentală clară a acestui efect de către Paulescu?!

Câteva zile mai târziu, Collip avea să „descopere" un alt efect descris de Paulescu care a fost neobservat de Banting și Best: efectul extractului pancreatic asupra glicogenului hepatic. Prezența unei concentrații mari (25,6%) de glicogen în ficatul unui animal alimentat cu glucoză și căruia i s-a administrat extractul pancreatic ar fi considerată de Bliss (pg. 103) ca o descoperire senzațională făcută de Collip:

„*Acesta a fost un rezultat peste așteptările oricui - o demonstrație clară, că extractul a permis ficatului unui animal cu diabet să formeze glicogen*".

Bliss nu ar comenta faptul, că Paulescu descrise și mai clar această acțiune în volumul doi al „*Manual de fiziologie medicală*", apărut în 1920. Teleghidat de abilul Macleod, Collip, cercetător în adevăratul sens al cuvântului, avea să confirme, la sfârșitul anului 1921 și începutul lui 1922, acele efecte ale extractului pancreatic neobservate până acum de Banting și Best. Pe măsură ce datele au fost comunicate de către Collip doar lui Macleod, Banting și Best, care au fost surprinși de acest rezultat timpuriu, dar spectaculos, ar fi devenit din ce în ce mai suspicioși. Această suspiciune a fost agravată după comunicarea făcută la reuniunea Societății de Fiziologie din New Haven din 30 decembrie 1921, când Macleod va aduce în discuție multe dintre observațiile lui Collip, necunoscute lui Banting. La această reuniune el a prezentat, „*în pauză*", datele obținute în timpul verii, iar Macleod a fost obligat să salveze discuția și a făcut-o „*cu efect*". Banting se simți umilit. J.J.R. Macleod, cunoscând lucrările lui Paulescu, a argumentat convingător în favoarea prezenței în pancreas a hormonului antidiabetic, concluzie insuficient susținută de datele canadienilor.

Marea oportunitate a grupului canadian a apărut prin prezența la această întâlnire a celor mai remarcabili diabetologi ai vremii precum Allen, Joslin, Scott, Carlson și, eventual, a celui mai important, George Clowes, directorul de cercetare al companiei Lilly, care avea să sune lui Macleod la telefon în aceeași seară, oferindu-i tot sprijinul logistic de care ar avea nevoie pentru a pune în practica clinică hormonul diabetic. Întrucât Macleod

era rezervat cu privire la un transfer rapid al acestei cercetări în tratament, Clowes avea să folosească cu mare abilitate ambiția paranoică a lui Banting, ajutându-l să ajungă la poziția de „Insulin Man", „Descoperitorul", „The Genium canadian" etc. În acest fel, Clowes a obținut atât calmarea imenselor ambiții ale lui Banting, cât și satisfacerea intereselor companiei Lilly.

Oricât de critici am fi cu privire la modul în care canadienii și-au însușit descoperirea insulinei, trebuie recunoscut faptul, că punerea în practică a acestei descoperiri, adică munca grea de a transfera știința pură în practică, a fost o adevărată capodopera canadiană. Premiul Nobel pentru medicină în 1923 a fost cel mai puternic stimulent pentru dezvoltarea ulterioară a diabetologiei și, în general, pentru dezvoltarea cercetării medicale în Canada.

România și-a pierdut din nou una dintre numeroasele sale șanse de a-și pune amprenta pe scena internațională, iar singura ei vină a fost localizarea și izolarea geografică. Situată la punctul de confluență al sferelor de influență a trei mari puteri şi Imperii, ea a suferit toate dezastrele izvorâte din fluxul și refluxul acestora.

Până în prezent, istoria a fost împotriva României. Unicul ei aliat fidel a fost Timpul.

În plus, au rămas acei oameni minunați precum: **Ion Pavel**, **Ian Murray**, **Ştefan Milcu**, **Henry Lestradet**, **Rudolph Korec**, **Jasbir S. Bajaj**, **Eric Martin**, **Constantin Bart**, **Constantin Angelescu și ceilalți, care le vor urma calea. Această cale este unică - calea Adevărului și a Virtuții.**

PARTEA A ȘASEA
JUSTIȚIA RETROSPECTIVĂ PENTRU N. PAULESCU

„În concluzie, avem un distins endocrinolog, un profesor universitar format la Paris, cu o reputație internațională, a cărui muncă meticuloasă este ignorată, în timp ce unui student la medicină și unui tânăr demonstrant cu jumătate de normă în anatomie și fiziologie (Banting era calificat medical doar pentru șase ani, o mare parte din ei petrecuți în chirurgie civilă și militară), li se acordă meritul după ignorarea și denaturarea cercetărilor mult avansate trimise cu mult înainte de propria lor publicare”.
Dr. Bernard Knight “*World Medicine*”, August 1982

„*Grata superveniet quae non sperabitur hora*”
„Va veni o zi neașteptată de fericire”
(Horatius, *Epistulae*)

„*Non dum omnium dier um solem occidisse*”
„Apusul tuturor zilelor nu a venit încă”
(Livius, *Ab Urbe Condita*)

Capitolul 28.

Procesul de a recunoaște prioritatea lui N. Paulescu în descoperirea insulinei a început în Scoţia

Filosoful Gabriel Marcel și-a exprimat opinia cu puțin timp înainte de moartea sa asupra conceptului pe care l-a numit „*justiție retrospectivă*”, a cărui utilitate a fost infirmată de unii specialişti în materie.

„*Fără speranța că istoria ar putea îndrepta unele dintre nedreptățile comise în trecut, unul dintre motivele existenței sale ar dispărea*”.

La scurt timp după trecerea sa în eternitate, în iulie 1931, Paulescu a fost retrogradat într-o uitare rezultată din vrăjmășia care avea să-l urmeze și dincolo, în neființă.

În 1968, Ian Murray (1899-1974) a avut o inspiraţie, care l-ar fi influențat să se implice într-o bătălie, pentru următorii 7 ani, până la moartea sa, ce nu ar avea nicio semnificaţie aparentă sau motiv imediat pentru el. A fost cel care l-a scos pe Paulescu din uitarea la care el a fost condamnat pe nedrept. O amintire a acţiunilor sale este prezentată de prof. I. Pavel [205] într-o monografie și este instructivă și reconfortantă. S-ar părea că nicio nedreptate nu ar trebui lăsată desconsiderată, chiar dacă a fost comisă în numele unui ideal despre care se spune, că este nobil, dar în realitate săvârșită doar din motive banale şi meschine. Însușirea intenționată a unui premiu Nobel pentru munca depusă de alții, ignorând orice simț al eticii și moralei este un sacrilegiu nepermis. A fost datoria omului de știință Ian Murray oriunde s-ar fi aflat el și la orice moment de a lupta activ pentru restabilirea unui adevăr, care poate fi demonstrat prin dovezi incontestabile. Asta a făcut Ian Murray pentru N. Paulescu!

Diabetolog scoțian și istoric de la Bluerisk, Strathblane, în timp ce încerca să scrie o istorie a descoperirii insulinei pentru cea de-a 50-a aniversare a acestui eveniment medical de excepție, a observat, spre surprinderea sa, că înainte de Banting și Best, cărora li se atribuise acest lucru, un om de știință necunoscut anterior pentru el a publicat cel puțin trei lucrări, care au demonstrat, fără îndoială, prezența în extractul pancreatic a unui hormon antidiabetic pe care l-a numit „*pancreină*”. Autorul se numea N.C. Paulescu și lucrările pe care le citise erau cele publicate de el la 23 iulie 1931 în „*Compte Rendu des Séantes de la Société de Biologie*”, (Paris) și poate și cele din „*Archives lnternationales de Physiologie*”, 31 august 1921. Se menționa sub numele său, că a fost profesor de fiziologie la Facultatea de Medicină, Universitatea București.

Ian Murray și-ar fi imaginat probabil că în țara în care s-a descoperit insulina, acel Paulescu trebuie să fie o personalitate venerată și recunoscută. Cu acest gând, a trimis, în octombrie 1968, o scrisoare adresată „Profesorului

de fiziologie, Facultatea de Medicină, București”. S-ar fi putut întâmpla ca prof. Grigore Benetato (1905-1972) să nu fi primit acea scrisoare sau să-i fie frică de consecințele politice ale unei corespondențe în favoarea „indezirabilului” Paulescu de atunci? Cine ştie? Ceea ce știm astăzi este, că prof. Benetato, care era în același timp o personalitate medicală interesantă, ratase o mare șansă de a însemna mai mult pentru fiziologia românească.



Ian Murray (1899-1974)

Ян Мюррей (1899–1974)

Lipsa de succes, înregistrată de prima scrisoare, nu l-a descurajat pe Murray, care și-a continuat „misiunea” de a-l urmări pe Paulescu cu orice preț. S-a întâmplat ca prof. J.G.L. Jackson, care fusese pentru o lungă perioadă de timp secretarul Societății Britanice de Diabet și mai târziu a devenit secretarul Societății Europene pentru Studiul Diabetului (EASD), i-a sugerat să ia legătura cu prof. I. Pavel (1897-1992), singurul diabetolog cunoscut la acea vreme din Est.

La 17 noiembrie 1968, Ian Murray i-a trimis prof. Pavel o scrisoare în care scria astfel:

„*Bluerisk, Strathblane*
Glasgow
17 noiembrie 1968
Stimate profesor Pavel,

La propunerea domnului J.G.L. Jackson, secretar general al Asociației Britanice pentru Diabet, vă scriu în speranța că ați putea fi destul de amabil să mă ajutați în obținerea anumitor informații referitoare la primele zile ale cercetării insulinei. Permiteți-mi să mă prezint ca unul, care a avut întotdeauna interes pentru diabet, chiar înainte de introducerea insulinei. Sunt membru fondator al Federației Internaționale de Diabet și fac parte de mulți ani din consiliul executiv al Asociației Diabetice Britanice.

Cu ceva timp în urmă, am citit cu cel mai mare interes o lucrare publicată în 1921 de prof. N.C.Paulescu din București. Mi se pare, că a izolat insulina înainte ca Banting să-și înceapă investigațiile și că, dacă o firmă farmaceutică ar fi profitat de descoperirea lui, așa cum a făcut Eli Lilly după experimentele lui Banting și Best, munca savanților canadieni ar fi fost de prisos. Cu toate acestea, aproape nicio recunoaștere nu i se acordă acum lui Paulescu. Doresc să fac tot ce aș putea pentru a remedia această omisiune, dacă opinia pe care mi-am exprimat-o este justificată. Intenția mea este să scriu o scurtă istorie a insulinei și v-aș fi foarte îndatorat dacă ați fi atât de amabil încât să-mi furnizați câteva detalii despre profesorul Paulescu și munca sa. Aș dori în special să știu dacă extractul său, atât de eficient la câini, a fost folosit vreodată într-un caz uman de diabet.

S-a efectuat vreo lucrare ulterioară după apariția lucrării sale în 1921?! Ar fi binevenită, de asemenea, o scurtă relatare biografică a lui Paulescu.

Sper că împărtășiți părerea mea că munca lui merită o recunoaștere mai largă și ași dori foarte mult să am părerile D-stră.

Având încredere în cererea mea și în faptul că ea nu vă va cauza inconveniențe nejustificate vă mulțumesc în așteptarea răspunsului dvs. favorabil.

Cu stimă,
Ian Murray

P.S. Am omis să menționez că la începutul lunii trecute am scris despre problema de mai sus profesorului de fiziologie, Facultatea de Medicină, București, dar nu am primit niciun răspuns. Poate că există o dificultate de limbaj. Regret că nu pot scrie altfel decât în engleză".

Prof. Pavel a fost elevul marelui clinician și fiziolog Paulescu (1869-1931) cândva, între anii 1916 și 1917, probabil în perioada în care își desfășura cercetările asupra secreției endocrine a pancreasului. Se pare că scrisorile au coincis cu intenția de la acea vreme a prof. Pavel de a reînvia discuția despre prioritate în descoperirea insulinei. Deși atât străinii, cât și românii îi întorseseră spatele lui Paulescu, prof. Pavel nu i-au trebuit mai mult de câteva zile pentru a răspunde mesajului venit de dincolo de Europa.

Nepotul lui Paulescu care era și lector la catedra sa dr. Constantin Angelescu, a păstrat cu devotament toate lucrările marelui om de știință și își amintește de solicitarea lui Pavel de a i se permite accesul la unele dintre publicațiile făcute de Paulescu în 1921, în special la cea pe care a publicat-o în „Presse Médicale" din martie 1924, intitulată „Tratamentul diabetului". Aici el a făcut referire la scrisoarea pe care a primit-o de la E.L. Scott în noiembrie 1921, în care omul de știință american îl felicita pentru rezultatele remarcabile pe care tocmai le obținuse. Din relatările scrise ale doctorului Trifu [235] (fost colaborator apropiat al lui Paulescu), Ernst L. Scott propusese o întreprindere comună cu scopul de a produce extractul pancreatic antidiabetic în SUA. Deși Paulescu nu a confirmat această propunere, nu avem de ce să ne îndoim de doctorul S. Trifu. Așa cum spunea el, Paulescu și-ar fi dorit ca obectul descoperirii sale (pe care o va breveta în aprilie 1922) să fie produs în România și nu într-o altă țară. Dacă grupul canadian nu ar fi fost atât de rapid, cert este că Paulescu ar fi reușit să-și purifice extractul și să-l facă aplicabil la om.

Iată cum este menționat în scrisoarea prof. I Pavel către Ian Murray din 30 noiembrie 1968:

"***Dragă și foarte respectat coleg,***

Anexez trei extrase din operele lui Paulescu, mai ales cel din 1921, care atestă incontestabil prioritatea sa în descoperirea insulinei, pe care ar fi numit-o pancreină. Este suficient să citiți concluziile acestui memoriu pentru a vă convinge personal. Regret că această prioritate a fost ratată de cei care au acordat ei înșiși Premiul Nobel, de obicei bine informați și împărțesc atunci când acesta poate fi cazul, premiul pentru doi oameni de știință, care poate să fi lucrat izolat și foarte departe unul de celălalt.

Evident, am continuat munca și am reușit să găsesc alte două lucrări din care rezultă printre altele studiile sale făcute în laborator în vederea izolării principiului activ al extractului său pentru a-l face accesibil în medicina clinică.

De asemenea, citez două paragrafe, care provin din cartea savantului scoțian M Sharpey-Shaffer: The Endocrine Organs, ed. a 2-a. (1926). Primul paragraf prezintă istoricul secrețiilor interne ale pancreasului, care arată clar metoda impecabilă folosită de Paulescu în cercetările experimentale ce stau la baza priorității sale în descoperirea insulinei.

Al doilea paragraf pe care vi-l trimit este pentru a evidenția calitățile lui de mare fiziolog. Aceasta se referă la extirparea hipofizei, care a fost o premieră absolută atât pentru fiziologie și endocrinologie, cât și pentru neurochirurgie.

În cele din urmă, am adăugat o fotografie a acestui om de știință desăvârșit, care a murit la 60 de ani, în 1931.

Vă felicit pentru munca pe care o desfășurați cu privire la istoria descoperirii insulinei, vă rog să primiți, onorat și distins coleg, cele mai înalte salutări.

I. Pavel".

Pe 10 decembrie 1968, probabil în ziua primirii acestei scrisori (ce impresie grozavă ar fi făcut documentele!), Ian Murray i-a răspuns lui I. Pavel cu următoarea scrisoare:

„Bluerisk, Strathblane

Glasgow, 10 decembrie 1968

Stimate profesor Pavel,

Mulțumesc foarte mult pentru scrisoarea dumneavoastră și pentru copiile lucrărilor lui Paulescu. Informațiile pe care mi le-ați oferit sunt de cel mai mare interes și vă sunt profund îndatorat pentru toate problemele pe care le-ați luat în numele meu. Mulțumesc și pentru fotografie, pe care o apreciez foarte mult.

Deși știam de munca lui Paulescu cu extracte de pancreas, nu eram conștient de marea eminență pe care a obținut-o pentru munca sa experimentală asupra hipofizei, pe care, acum constat, Harvey Cushing a descris-o drept „de departe cea mai importantă contribuție la acest subiect" și îi sunt recunoscător, pentru că mi-a atras atenția asupra acestei cercetări anterioare.

Faptul că Paulescu nu a fost aclamat universal ca „descoperitorul" insulinei trebuie atribuit ocupării regretabile a orașului dumneavoastră de către germani în 1916. Dacă nu s-ar fi întâmplat aceasta, lucrarea sa despre pancreină ar fi fost publicată mai devreme și, probabil, ar fi fost cunoscută de J.J.R. Macleod, atunci când Banting a abordat-o pentru a solicita facilități în a începe lucrarea pentru care a devenit atât de cunoscut. Este totuși de remarcat în mod deosebit faptul, că E.L. Scott, care în 1912 s-a apropiat de obținerea unui extract eficient din pancreas, i-a scris lui Paulescu în noiembrie 1921, în semn de recunoaștere a realizării acestuia din urmă.

La un moment dat, rămân oarecum nedumerit. În experimentele anterioare se pare că 25 cc. de sânge era necesar pentru estimarea zahărului și chiar în 1923 cantitatea de sânge extrasă în acest scop era de 10 cc. Sunt surprins, că o micrometodă nu fusese introdusă până atunci în această țară. Metoda lui Macleod a fost introdusă în 1914, pentru care doar 0,2 cc de sânge era necesar și era folosită de uz comun. Aceasta a fost metoda pe care am utilizat-o personal la începutul anilor 1920, deși erau disponibile și alte micrometode. Mă întreb dacă astfel de metode nu au fost disponibile pentru Paulescu, poate din cauza eșecului comunicării științifice internaționale ca urmare a războiului. M-ar interesa cel mai mult să-mi

spuneți dacă micrometodele nu au fost introduse în țara dumneavoastră decât după ce Paulescu și-a terminat activitatea.

Aș dori să vă mulțumesc din nou pentru marea asistență pe care mi-ați acordat-o, și pentru răbdarea de care daţi dovadă la multe probleme ale mele. Îmi cer scuze că scriu în engleză, deoarece, deși știu să citesc franceză, nu pot avea încredere că scriu în acea limbă bine.

Cu sinceritate,

Ian Murray

P.S. Aș dori să păstrez retipăririle pentru o perioadă scurtă de timp, dar vi le voi returna după ce le voi studia detaliat.

Opt luni mai târziu, la 28 august 1969, Ian Murray a trimis un extras din lucrarea sa „*Căutarea insulinei*”, publicată în „*Scot. Med. J.”. 1969; 14: 286*, către profesorul I. Pavel. De asemenea, el l-a informat despre un editorial care va apărea în „*British Medical Journal*” (13 septembrie 1969), intitulat „*Insulina: Credit for its Isolation*”. Așa sună a treia sa scrisoare:

„Bluerisk, Strathblane

Glasgow

28 august 1969

Stimate profesor Pavel,

Îmi face plăcere să anexez o copie a lucrării mele, pentru care mi-ați oferit foarte amabil informații atât de valoroase. Regret întârzierea de care nu sunt responsabil. Numărul revistei Scottish Medical Journal, în care a apărut, a fost publicat abia în această săptămână. Trebuie să-mi cer scuze pentru numeroasele greșeli de tipar, dar pe care am încercat să le corectez.

I-am scris o scrisoare editorului British Medical Journal subliniind, că Paulescu a reușit să izoleze hormonul antidiabetic înainte de Banting și Best. Sper că scrisoarea mea va apărea în Jurnal în următoarele săptămâni sau în primele două reviste British Medical Journal.

Vă mulțumesc din nou pentru tot ajutorul dvs amabil.

Cu stimă,

Ian Murray.

P.S. Am trimis fotografia lui Paulescu împreună cu lucrarea mea, dar regret să constat, că ea nu a fost inclusă. Am copiat fotografia și, în consecință, vă returnez originalul împreună cu lucrarea”.

Înainte ca prof. Pavel să poată răspunde la 25 septembrie 1969, Ian Murray a trimis o a patra scrisoare la București, în care menționa următoarele:

Bluerisk, Strathblane

Glasgow

25 septembrie 1969

Stimate profesor Pavel,

Am încredere că ați primit retipărirea lucrării mele „The Search For Insulin" în „The Scottish Medical Journal", pe care v-am trimis-o recent. Trebuie să-mi cer scuze pentru o greșeală foarte stupidă și neglijentă din partea mea. M-am referit la „pancreatină" în loc de „pancreină". Cu toate acestea, sper că veți fi de acord, că am oferit o reprezentare corectă a lucrării lui Paulescu.

Poate că nu primiți British Medical Journal, deaceia atașez o pagină din acea revistă care conține scrisoarea pe care am scris-o editorului și care poate fi de interes, deși am scris din nou stupid greșit cuvântul „pancreină".

Cu stimă,

Ian Murray".

La 10 octombrie 1969, prof. Pavel a trimis următorul răspuns:

„***Stimate domnule Murray,***

La întoarcerea mea din vacanță, am găsit scrisoarea dumneavoastră și cele două articole: „Cercetarea insulinei" și „Scrisoare către editor".

Nu știu cum să vă exprim bucuria și satisfacția mea de a-l vedea pe marele cercetător Paulescu și modestele sale lucrări științifice revenite la locul meritat, deși acest lucru se întâmplă la 37 de ani de la moartea sa!

Intrigant este faptul, că Banting și Best știau de lucrările lui Paulescu. În primul lor articol, publicat în „Journal of Laboratory and Clinical Medicine", februarie 1922; vol. VII, nr. 5, l-au citat, dar au făcut-o în mod eronat. Iată paragraful în cauză:

„Paulescu a demonstrat recent efectul reducător al extractului total de glandă asupra nivelurilor de glucoză, uree și acetonă din sângele și urina animalelor diabetice prin pancreatectomie. El a demonstrat, că injecțiile în venele periferice nu au niciun efect, iar experimentele sale arată, că o a doua injecție produce un efect mai puțin marcat decât prima".

I-am scris lui Best pentru a-l întreba dacă a fost o greșeală de tipar sau de traducere. Sper să descopăr în sfârșit motivul real al „ignorării" adevăratei versiuni și a adevăratei semnificații a experimentelor sale și, de asemenea, cauza ignoranței arătate de Comisia Nobel.

Cred că ar fi util să trimitem un extras din articolul dumneavoastră doctorului Arthur Colwell, profesor emerit de medicină la North-Western University Medical School și medic consultant la Passavant Memorial Hospital, Chicago, Illinois. El a atins problema în articolul: „Fifty Years of Diabetes in Perspective" („Diabetes", 1968, vol. 17, nr. 10: pp. 599-610) și, fără îndoială, ar fi bucuros să afle adevărul despre descoperirea ***Secreției interne a pancreasului****. Ar fi bine să facă la fel și pentru dr. Witte, secretarul Federației Internaționale a Diabetului, care nu auzise niciodată de Paulescu înainte de decizia sa de a sărbători a cincizecea aniversare de la descoperirea insulinei în 1921 (Banting și Best își publicaseră articolul în*

1922) prin emiterea de timbre poştale cu schiţe ale cunoscuților oameni de ştiinţă distinși cu Premiul Nobel. Recent (pe 19 septembrie 1969), probabil după ce a auzit de articolul dvs., domnul Witte mi-a scris pentru a comunica și altora:

„În ceea ce privește lucrările lui Paulescu, aș aprecia foarte mult dacă un delegat român la ședința Consiliului General, care va avea loc la Buenos Aires, la cel de-al VII-lea Congres al Federației Internaționale de Diabet, ar aborda această problemă, după ce Consiliul General va intra în ședință”.

Voi discuta problema la Buenos Aires. Intenționez să găsesc niște savanți gata să susțină punctul nostru de vedere, care este: Premiul Nobel nu poate acoperi o „uitare”, indiferent dacă este inadvertență sau eronare. Un tribunal internațional este capabil să corecteze istoria fără a reduce onoarea făptuitorilor săi. Aceasta înseamnă deci că, dacă nu este posibil să condamnăm juriul Premiului Nobel pentru ignorarea unui pionier, la fel va fi și pentru cei care, 50 de ani mai târziu, ar trece pe lângă lucrările adevăratului descoperitor. Trebuie să înțelegem că nu este vorba de a-i da deoparte pe cei care au fost răsplătiți cu Premiul Nobel. Însuși Paulescu nu ar fi căutat asta, ci doar de a-l pune pe cel care a arătat calea alături de ei, dacă nu înaintea lor. Ambele articole au arătat cum se poate face dreptate chiar și atunci când umbra uitării a fost aruncată asupra descoperitorului. Abnegația acțiunilor dvs le conferă o valoare aparte și sunt profund mișcat când mă gândesc la ele. Închei această scrisoare rugându-vă să acceptați salutările mele calde.

Al dvs I. Pavel”

Între timp, prof. I. Pavel avea să trimită, la 8 octombrie 1969, o scrisoare către fiziologul Charles Best, singurul membru supraviețuitor al grupului din Toronto care a lucrat între 1921-1922, cerând o explicație pentru citarea greșită a lucrării lui Paulescu în articolul lor din 1922[8]. El va răspunde la 15 octombrie 1969 cu următoarea sa scrisoare:

Universitatea din Toronto
Institutul „Federic Banting” departamentul de cercetare medicală
Charles H. Best
Toronto
prof. I. Pavel,
15 octombrie 1969
Profesor al Clinicii de Nutriție și Boli Metabolice,
Spitalul Cantacuzino,
6, intrarea I.L. Caragiale, S.2
Bucuresti 13, ROMANIE

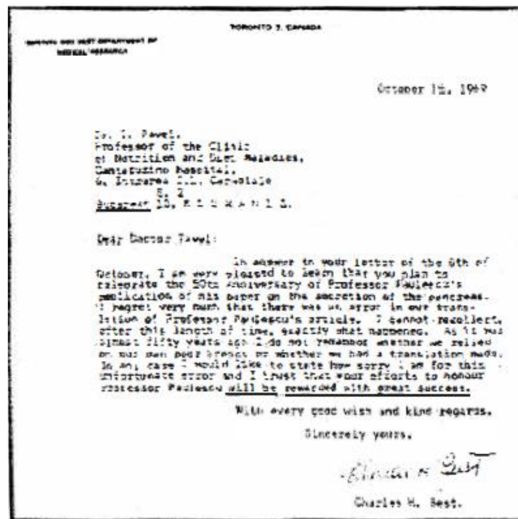
Stimate Dr. Pavel,

Ca răspuns la întrebarea dumneavoastră din 8 octombrie, mă bucur să aflu, că plănuiți să sărbătoriți 50 de ani de la publicarea de către profesorul Paulescu a lucrării sale despre secreția pancreasului. Regret foarte mult, că a fost o eroare în traducerea noastră a articolului respectiv. Nu pot să-mi amintesc exact ce s-a întâmplat atunci după această perioadă de timp lung. Așa cum aceasta s-a întâmplat acum aproape cincizeci de ani, nu-mi amintesc dacă ne-am bazat pe propria noastră franceză săracă sau dacă ne-am făcut o traducere. În orice caz, aș dori să precizez cât de rău îmi pare pentru această eroare nefericită și am încredere, că eforturile dumneavoastră de a-l onora pe profesorul Paulescu vor fi răsplătite cu mare succes.

Cu sincere urări de bine și salutări,
al dumneavoastră,
Charles H. Best".

Prof. Pavel a remarcat că, în această scrisoare, Best „nu a dat nicio explicație" despre evenimentul care a avut loc cu aproximativ 50 de ani mai devreme. Într-o scrisoare trimisă pentru prof. Pavel la 11 noiembrie 1969, Ian Murray evaluează astfel răspunsul lui Best:

„...Este satisfăcător să recunoască faptul, că au greșit atât de mult în referirea la opera lui Paulescu. Dar explicația actuală a erorii lor mi se pare oarecum naivă".



TORONTO 5, CANADA

October 1[illegible], 1969

Dr. I. Pavel,
Professor of the Clinic
of Nutrition and [illegible] Maladies,
Cantacuzino Hospital,
[illegible]
Bucarest [illegible], R [illegible]

Dear Doctor Pavel:

In answer to your letter of the 8th of October, I am very pleased to learn that you plan to celebrate the 50th Anniversary of Professor Paulescu's publication of his paper on the secretion of the pancreas. I regret very much that there was an error in our translation of Professor Paulescu's article. I cannot recollect, after this length of time, exactly what happened. As it was almost fifty years ago I do not remember whether we relied on our own poor French or whether we had a translation made. In any case I would like to state how sorry I am for this unfortunate error and I trust that your efforts to honour Professor Paulescu will be rewarded with great success.

With every good wish and kind regards.

Sincerely yours,

Charles H. Best.

Copie a primei scrisori a lui Best către Pavel

Копия первого письма Беста k Павелу

A copy of the first letter of the Best to Pavel

Într-o altă scrisoare către prof. Pavel din Loubatieres, Murray și-a exprimat confuzia, că Best putea uita un fapt atât de important, care era strict legat de evenimentele fierbinți din 1921.

Într-adevăr, în 1923, Paulescu și-a trimis lucrările lui Banting și Macleod, căutând explicații cu privire la citarea eronată a lucrărilor sale. Este imposibil de crezut, că Best nu era familiarizat cu eforturile lui Paulescu despre care sunt convins că au fost discutate detaliat și atunci. Aceasta este singura explicație pentru faptul, că Paulescu nu a mai fost citat în niciuna dintre publicațiile ulterioare. Gafa lor din 1922 nu s-a mai repetat, dar ea va rămâne o „piesă importantă" în problema descoperirii insulinei. Importanţa sa a crescut prin omiterea, de data aceasta intenţionată, a operelor lui Paulescu. Excluzându-l din rândurile „*Descoperitorilor insulinei*", care ar urma eliminării prin șantaj și teroare atât a lui Collip, cât și a lui Macleod, Banting și Best ar fi rămas „*Moștenitorii descoperirii*". Banting a murit într-un accident aerian în 1941, după ce s-a bucurat de onorurile excesive, care fuseseră acceptate în mod indecent, pe când noi ținem cont de adevăratele circumstanțe la această descoperire. Sub acoperirea unui modest cercetător dedicat dezinteresat omenirii, s-a ascuns o personalitate foarte feroce, capabilă să-și însușească meritul aparținând lui Collip și Macleod, după ce îi forțase să renunțe la tot pentru a scăpa de „*Coșul crabului*" din Toronto. Macleod a murit în 1935 și Collip în 1965, ambii au păstrat o tăcere suspectă ori de câte ori problema insulinei a fost adusă în discuție. Pentru ei, descoperirea a însemnat câteva luni de cercetări intense, urmate de câțiva ani de mizerie morală, din care, odată scăpați, au preferat să rămână cât mai departe de Toronto.

După moartea lui Collip în 1965, singurul supraviețuitor al grupului canadian va fi C.H. Best. El a fost numit șef al Departamentului de Fiziologie al Universității din Toronto și va scrie un manual de fiziologie („*The Physiological Basis of Medical Practice*"), a cărui ediție inaugurală a apărut în 1936. Ediția a VI-a, publicată în 1955, a fost tradusă și în limba română. Iată ce a scris (mai jos este retraducerea noastră din limba engleză în textul românesc disponibil aici) la pagina 622 din capitolul:

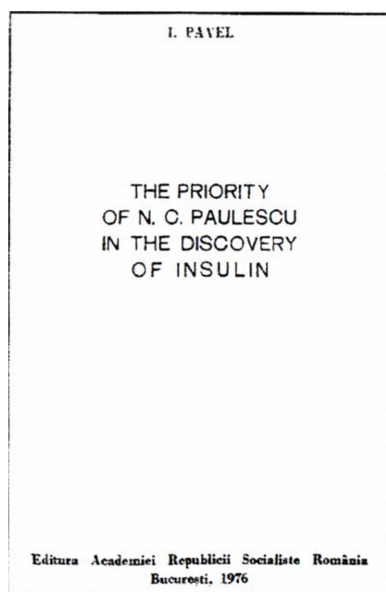
„***Hormonul antidiabetic insulina***":

„*Denumirea de insulină a fost sugerată de Meyer în 1909 pentru ipotetica secreție internă a pancreasului, iar căutarea acesteia a fost stimulată de observația făcută în 1899 de Mering și Minkowski. În timp ce alți cercetători, printre care îi amintim pe Hedon, Zuelzer și Scott, au obținut rezultate promițătoare în unele cazuri datorită insulinei, Banting și Best, care lucrau în laboratorul Macleod (1922), au fost primii ce au obținut un extract ce conține hormonul antidiabetic într-o formă care, în mod evident, a redus toate simptomele bolii la câinii complet depancreatizați*".

Nu e nimic scris despre Paulescu. Nu este nimic scris nici despre Collip. Macleod(se știe) a fost doar șeful laboratorului în care a fost

„descoperită” insulina. Mai trist e că nu s-a făcut nicio referire la contribuțiile lui Paulescu de către traducătorii români. Aici, el menționează corect anul 1922, deoarece acesta a fost anul publicării lucrării sale cu Banting, dar insulina este unanim recunoscută ca fiind descoperită în 1921. Doar anume în acest an N.C. Paulescu își publicase lucrarea convingătoare despre extractul pancreatic antidiabetic.

Este interesant de menționat că, în afară de scrisoarea trimisă prof. Pavel în 1968, Best nu ar mai face referire la Paulescu în speranța, că va rămâne în uitarea la care fusese condamnat de peste jumătate de secol. Scrisoarea trimisă profesorului Pavel a fost un gest formal, care avea să fie interpretat ca atare de cei care vor judeca ulterior evenimentele din 1921.


I. PAVEL

THE PRIORITY
OF N. C. PAULESCU
IN THE DISCOVERY
OF INSULIN

Editura Academiei Republicii Socialiste România
București, 1976

Copertă din cartea I. Pavel, 1978

Титульный лист из книги И. Павел, 1978 г.

Title sheet from the book of I. Pavel, 1978

Vom reveni acum la corespondența dintre Murray și Pavel (publicată de acesta din urmă în 1986 [204] și care merită să fie citită cu atenție de către orice cercetător pe această temă. Este ceea ce Murray are de spus cu referire la primele sale eforturi de restabilire a „*Ordinii evenimentelor și justiției*”, existentă în istoria diabetului zaharat:

4 aprilie 1970: ***„****Mă tem că unii editori ar putea ezita să accepte lucrarea mea, deoarece sunt sigur că va provoca nemulțimiri în Canada. Un*

vechi prieten de-al meu, profesor emerit de pediatrie din Glasgow, a absolvit medicina la Toronto în același an cu Banting și și-a arătat deja dezacordul față de părerile mele despre Banting și Best. Am încercat să nu fiu ofensator și s-ar putea să credeți că am fost prea blând, dar știu că orice critică la adresa celor din Toronto va fi considerată aproape un sacrilegiu în anumite locuri".

26 mai 1970*: Murray, cu referire la un articol al său trimis spre publicare, care era amânat de mult timp, spune:*

„Știu că Asociația Diabetică Britanică aranjează să sărbătorească jubileul insulinei anul viitor și l-am invitat pe Best să fie prezent. Este posibil ca teama de a jigni acest oaspete să fi fost un factor în respingerea lucrării mele de către BMJ".

În cele din urmă, Murray explică, într-o altă scrisoare din 10 februarie 1972, de ce dr. Young, președintele ad-hoc al Federației Internaționale de Diabet, în răspunsul la cererea lui Pavel despre o anchetă cu privire la circumstanțele în jurul descoperirii insulinei, nu a putut fi imparțial:

„*În ceea ce privește comentariul dvs. conform căruia Young este mai degrabă partizan cu Best, nu cred că acest lucru n-ar trebui luat în serios. Young a lucrat cu Best în Toronto și este prieten cu el*".

În această situație, cum ar putea Young să fie imparțial? Paulescu murise în 1931 și România era deja o țară comunistă prea îndepărtată pentru ca vocea lui Pavel să poată fi auzită cu suficientă claritate. Best, pe de altă parte, era în culmea gloriei sale și era o vacă sacră a cărei liniște nu putea fi tulburată. În plus, institutele nord-americane și europene care erau de acord cu titlurile și onorurile acordate lui Banting și Best ar fi fost plasate într-o situație delicată. Astfel, în ciuda declarațiilor pro-Paulescu, făcute de numeroși oameni de știință [5, 11, 24, 57, 58, 60, 61, 68-70, 74, 80, 81-84, 111, 126, 130, 133-138, 195-207, 209, 212, 216, 217, 222-225, 229, 233-236], precum și recunoașterea de către Fundația Nobel că „*Paulescu merita să primească Premiul Nobel*", eforturile prof. Pavel de a obține o recunoaștere clară și fără echivoc din partea organizațiilor internaționale de Diabet a meritului lui Paulescu în descoperirea insulinei au rămas multă vreme fără rezultate.

Capitolul 29.

Eforturile depuse de prof. I. Pavel

Se poate spune, că scrisoarea lui Ian Murray l-a găsit pe prof. Pavel la un pas de a intra într-o grea bătălie pentru reintegrarea și recunoașterea lui Paulescu. Pe lângă informațiile date lui Ian Murray, prof. Pavel va publica două monografii [204, 205] și numeroase lucrări [196-204], toate pe lângă protestele pe care le-a făcut Comitetului Nobel și Federației Internaționale de

Diabet, care vizau recunoaşterea priorităţii lui Paulescu în descoperirea epocală a insulinei.



Ion Pavel (1897-1991)

Ион Павел (1897-1991)

Așa rezumă el în prefața cărții lui Angelescu [2], care a fost rezultatul a 15 ani de muncă despre meritul științific al lui Paulescu:

„*În ancheta pe care am efectuat-o timp de aproape 15 ani, am analizat lucrarea și împrejurările care l-au împiedicat să fie încununat cu cea mai mare distincție. Claritatea și fundamentarea priorității românești în acest domeniu ne-au determinat să descoperim anumite atitudini și fapte pe care nu credeam că le vom mai întâlni vreodată. Prezentăm cititorului numeroase scrisori care, în cazul Paulescu, ne oferă prilejul de a medita asupra a ceea ce se numește moralitatea în știință*".

O scrisoare adresată lui Daniel Foster, editorul revistei „*Diabet*" al Asociației Americane de Diabetologie.

„*10 octombrie 1979*

Draga editorule,

La sfârşitul anului 1970, după cercetări minuţioase privind prioritatea descoperirii insulinei, am ajuns la convingerea, că prof. N.C. Paulescu de la Bucureşti a fost adevăratul descoperitor al hormonului.

Pentru a ajunge la această concluzie, am ținut cont de câteva fapte:

1. Data apariției articolelor lui Paulescu este cu peste 8 luni înaintea celor ale lui Banting și Best.

2. Faptul, că lucrările autorului român au fost mult mai vaste decât

cele ale canadienilor, cuprinzând, în special, pe lângă efectul extractului asupra glicemiei și glicozuriei, efectele acestuia asupra ureei sangvine și urinare, precum și acetonemiei și acetonuriei.

3. Faptul, *că Banting și Best știau de opera lui Paulescu, pe care l*-au *citat greșit pentru a-l compromite. Au urmat de atunci numeroase confirmări ale priorității lui Paulescu. Nu vom cita mai mult decât doi autori, ambii făcând parte din Fundația Internațională pentru Diabet, Prof. Rolf Luft, actualul președinte, și Prof. Eric Martin, fost vicepresedinte.*

Cu oarecare furie, am citit recent declarația dr. Wranick în necrologul lui Best... „Descoperirea insulinei de către Banting și Best", publicată în suplimentul nr. 1 din Jurnalul „Diabet", 1979; acest lucru este surprinzător!

Pe de altă parte, în programul celei de-a 30-*a Conferințe Anuale, susținute de Asociația Americană de Diabet, care a apărut în „Diabet", 10-12 iunie 1979, regăsesc încă o dată anunțul „Banting Memorial Lecture". Întreb dacă aceste „Lecturi Banting" ar putea dura în acest format după* câte s-au *scris în ultimii 11 ani despre descoperirea insulinei. Aici aflăm că* tot ceea ce a fost creditat lui Banting a fost, eufemistic vorbind, nu mai mult *decât o eroare.*

În orice caz, intuiesc că astăzi, asta înseamnă continuarea intenționată a unei erori. Cred că „Lecturile Memoriale *Banting" trebuie înlăturate și înlocuite, dacă nu cu „Lecturile Memoriale Paulescu",atunci cu „Lecturile* Memoriale ale *Insulinei".*

Anexez, în legătură cu aceasta, o copie a unei scrisori a lui Sprague din 1970, în care se afirmă, că un comitet al Asociației Americane de Diabet planifică comemorarea „A cincizecea aniversare a utilizării insulinei la pacienții diabetici" în 1972. Nu este vorba de descoperirea insulinei, a cărei aniversare a avut loc în 1971, dar de aplicarea ei clinică din 1922 cu extractul purificat de Collip și în niciun caz de Banting-Best, așa cum ne-au *făcut să credem ultimii doi. Mi s-a făcut clar să înțeleg că, fără îndoială, se urmărea să nu-l șocheze pe Best (deși el, printr-o scrisoare adresată mie, recunoscuse greșeala gravă în citarea lucrării lui Paulescu în articolul lor).* Astfel, sunt *surprins să văd astăzi după moartea lui Best, că Paulescu continuă să fie ignorat de Jurnalul „Diabet" și de Congresele Anuale, susținute de Asociația Americană de Diabet.*

M-aș bucura să aflu că ați încercat sa corectați definitiv poziția lui Paulescu în importanta *Dvs. revistă și, prin ea, poziția lui în Asociația Americană de Diabet și în lumea științifică americană.*

Vă trimit separat o copie a cărții mele „Prioritatea lui N.C. Paulescu în descoperirea insulinei", apărută în 1976, pentru a vă lămuri, dacă este necesar, cazul dubios al lui Banting și Best. Este o colecție de documente cu foarte puține comentarii.

Cu cele mai bune salutări, ***I. Pavel***".

Răspunsul lui Daniel Foster:
„Universitatea din Texas
Centrul de Științe al Sănătății,
Dallas South-Western Medical School
26 octombrie 1979
Stimate profesor Pavel,

Am scris o scurtă notă săptămâna trecută la primirea cărții dvs. Din păcate, scrisoarea nu a sosit decât ieri. Ar fi total nerealist să credem, că Asociația Americană de Diabet va schimba numele „Banting Memorial Lecture”. Cu toate acestea, am transmis scrisoarea dumneavoastră Dr. Ronald Arky, Președintele Asociației Americane de Diabet, pentru comentariile sale. Este posibil ca Asociația să dorească să publice scrisoarea Dumneavoastră, cu un răspuns din partea unei persoane asociate cu canadienii. Vom analiza această chestiune. Problema noastră este complicată prin faptul, că Diabetes nu publică nici recenzii de cărți (în care ar putea fi discutată cartea), nici editoriale. Pe de altă parte, dacă interpretările pe care le dați evenimentelor (așa cum sunt prezentate atât în cartea, cât și în scrisoarea dvs. către mine) sunt considerate corecte de către observatori neutri, atunci am putea face o excepție specială publicând scrisoarea dvs. sau unele corespondențe ulterioare în acest sens. Scopul acestei scrisori este de a vă indica pașii mei inițiali în explorarea problemei.

De asemenea, sunt emoționat să spun, că există sute de incidente în știință, în care nu i s-a acordat un merit adecvat unui investigator. Acestea includ atât chestiuni banale, cât și probleme foarte mari. Procesul de evaluare nu este perfect și, în consecință, este uneori nedrept. Nu cred că este posibil să ne întoarcem și să corectăm toate aceste nedreptăți, chiar dacă este general acceptat că a existat o nedreptate. Cred că veți fi de acord, că revizuirea istoriei științifice este cel puțin la fel de dificilă (și potențial periculoasă) ca şi revizuirea istoriei seculare.

Aș dori să vă mulțumesc pentru că ați scris și v-ați exprimat îngrijorările. Voi lua legătura cu Dumneavoastră ulterior, de îndată ce voi afla poziția Asociației Americane de Diabet.

Îmi pare rău că sunt forțat să scriu în engleză. Cu toate acestea, nu vorbesc nici româna, nici franceza. (V-am tradus scrisoarea printr-o persoană care vorbește fluent franceză).

Cu stimă, ***Daniel W. Foster****”*

În iunie, adică la nouă luni de la investigațiile și verificările efectuate de redactor, am primit următoarea scrisoare însoțită de o declarație care nu era semnată de un canadian. Aceste documente confirmau impresia pe care începeam deja să o am, că în dedesupturile unei chestiuni de prioritate - care apar adesea într-o problemă științifică ce privește publicul american, bogat în descoperiri incontestabile, este o chestiune de educație.

Iată scrisoarea:
„Diabetes”
(Jurnalul Asociației Americane de Diabet)
Universitatea din Texas
Centrul de Științe al Sănătății, Dallas
24 iunie 1980
Dragă Dr. Pavel

Așa cum v-am promis în cea mai recentă scrisoare către dumneavoastră, cazul Paulescu a fost discutat detaliat la întâlnirea anuală a revistei Diabetes, desfășurată în cadrul reuniunilor Asociației Americane de Diabet la Washington, D.C. În cadrul acestei întâlniri am trecut peste toată corespondența dintre noi și am avut o copie a cărții dvs pentru studiu. În urma unor discuții ample, redacția a votat cu o majoritate substanțială să nu publice corespondența sau să ia o poziție oficială cu privire la prioritatea descoperirii insulinei. Motivele acestei decizii sunt duble. În primul rând, nu este politica Diabetului să publice scrisori către editori, indiferent dacă aceste scrisori se referă la materiale publicate în Jurnal sau la alte chestiuni. În al doilea rând, ca răspuns la solicitarea dvs., editorii au cerut cartea dumneavoastră revizuită de Dr. Henry Dolger din New York City, care este un istoric foarte familiarizat cu aceste evenimente. Este atașată o copie a scrisorii Dr. Dolger către noi. Comitetul editorial a fost impresionat de două lucruri. În primul rând, am fost convinși că Banting și Best nu i-au acordat creditul potrivit dr. Paulescu. Credem că acest lucru este extrem de nefericit. Cu toate acestea, așa cum se indică în scrisoarea doctorului Dolger, mulți alți cercetători au fost, de asemenea, trecuți cu vederea începând cu anul 1905. Ni s-a părut imposibil să-l indicăm pe Dr. Paulescu drept descoperitorul insulinei, deoarece atât de mulți alți investigatori identificaseră și ei un principiu hipoglicemic din pancreas. Știu că această decizie va fi extrem de dezamăgitoare pentru dvs și regret necesitatea de a o Vă transmite. Sper că va fi o oarecare consolare faptul, că numeroase persoane au studiat problema serios și intens înainte de a se lua decizia Comitetului Nobel.

Mai mult, i-am dat o copie a cărții dumneavoastră Dr. Jay Skyler, editorul jurnalului nostru, care se numește Diabetes Care și care publică recenzii de cărți și intenția Dr. Skyler este să vă revizuiască cartea în jurnal. Acest mecanism ar atrage atenția celor care nu cunosc această istorie, existența controversei și contribuțiile foarte mari ale dr. Paulescu. Sper că acest lucru va îndeplini cel puțin parțial scopul căruia i-ați acordat atât de mult efort și timp.

Cu urări calde de bine,
Daniel Foster
16 decembrie 1979”.

Declarația doctorului Dolger ca răspuns la protestele lui Pavel:

Dr. Pavel are dreptate, că Banting și Best nu au reușit să-l crediteze pe profesorul Paulescu în mod corespunzător și corect. De fapt, Dr. Best a recunoscut mai târziu o eroare cauzată de traducerea greșită din limba franceză.

Totuși, în stabilirea priorităților pentru această descoperire, trebuie menționat, că Georg Zuelzer în 1908 a făcut un extract de pancreas care, atunci când a fost injectat, a ameliorat diabetul nu numai la câinii pancreatectomizați, ci și la pacienții diabetici umani vii! Acest material a fost elaborat și brevetat de Schering, dar nu a devenit niciodată disponibil comercial din cauza reacțiilor locale severe la locul injecțiilor sau al „reacțiilor toxice" în urma administrării intravenoase. Rețineți, că materialul doctorului Paulescu a fost folosit la animale doar la aproximativ 13 ani după studiile clinice ale lui Zeulzer.

În plus, extractele alcoolice de pancreas care au produs o corecție a stării diabetice la animalele de experiment au fost realizate în 1912 de către E.L. Scott și independent în acel an de Knowlton și Starling. Extracte similare au fost preparate în 1913 de J.R Murlin și în 1915 de L.S. Kleiner.

Un incident amuzant în toată această agitație este povestea doctorului Gley, care a avut un succes similar la câinii pancreatectomizați, dar, de teamă de criticile colegilor săi parizieni, a trimis publicația sa într-o scrisoare secretă (lettre de cachet) către Compte Rendus des Seances de la Societe de Biologie et des ses Filiales, care și-a dezvăluit conținutul publicului la cererea autorilor în 1922, după anunțul descoperirii lui Banting și Best.

Marele istoric Henry Sigerist a condamnat „vânătoarea foarte populară a granzilor din fiecare ramură a medicinei ca fiind o prostie". Prof. Pavel ar putea bine să țină seama de această judecată înțeleaptă și să pună capăt controversei.

Răspunsul la scrisoare și la declarația care a urmat a făcut obiectul scrisorii următoare de răspuns:

„20 septembrie 1980

Stimate domnule Foster,

Am primit scrisoarea promisă cu rezultatul eforturilor pe care le-ați făcut cu privire la prioritatea lui Paulescu. Vă mulțumesc călduros pentru eforturile pe care le-ați depus în acest an. Analiza cărții din Jurnalul „Îngrijire" va oferi pentru prima dată ocazia diabetologilor să cunoască lucrările lui Paulescu. Cred că sunteți primul care îl promovează pe Paulescu în țara voastră. Vă multumesc din nou. Cred că v-ați dat seama de unul singur de poziția falsă luată de Dolger și cred, de asemenea, că trebuie

să subliniez încă o dată poziția falsă în care se află Asociația Americană de Diabet în continuarea lecturilor anuale „Banting Memorial Lecture” .

Soluția a ajuns și consilierea lui Dolger nu poate satisface cerințele României deoarece aceasta e problema. O țară foarte mică este mândră că poate contribui la progresul științei! Din păcate, în cazul lui Paulescu am descoperit, că unii medici americani au un mod curios de a privi onestitatea științifică. Cazul istoricului Sigerist și cazul dr. M.H. Dolger aparțin acestei categorii.

În ceea ce privește scrisoarea domnului Dolger,aşi dori să adaug următoarele explicații:

1. Trebuie să facem o distincție între înaintași și descoperitori. O descoperire presupune reproducerea experimentală a unui fenomen și interpretarea corectă a acestuia. Este cazul lui Zuelzer? Baza sa experimentală a fost neconcludentă, iar concluziile sale au fost rezultatul fanteziei! Diabetul era, după el, consecința hipersecreției de adrenalină pe care extractul pancreatic ar fi agravat-o! Observațiile asupra animalelor și asupra omului sunt greu de clarificat: nu există o analiză a glicemiei și, în unele cazuri, nicio observație a glicozuriei. Nu se noteaza tratamentul exact dat și alimentația (calorii și compoziție), care pot modifica din moment în moment, glicemia și glicozuria și, implicit, starea pacientului. De asemenea, incizia furunculului de pe gât, care se găsește într-una dintre observații, este cu siguranță cauza ameliorării.

Fără îndoială, din acest motiv, în cei 10 sau 20 de ani care au urmat, acest autor nu a putut convinge niciun mare diabetolog german la acel timp și a fost astfel întotdeauna ignorat.

2. E.L. Scott a efectuat experimente cu scopul precis de a neutraliza efectul proteolitic al fermentului pancreatic pe principiul antidiabetic. Extractul alcoolic nu a avut efect hipoglicemiant. Pe de altă parte, dacă acest extract a fost tratat cu apă acidulată și injectat la câini depancreați, a urmat o scădere a nivelului de glucoză. Interpretarea rezultatelor a fost eronată: el a atribuit-o unei crize de pirexie și a renunțat la lucrare, sugerând, că extractele din alte organe ar putea da același efect hipoglicemiant.

3. Acești autori, ca și alții, sunt prototipurile precursorilor insulinei.

Nimeni alții decât Paulescu în 1921, precum și Banting și Best în 1922, nu pot fi considerați descoperitori ai insulinei. Sunt singurii care au produs extracte active la câini și au interpretat corect rezultatele. Domnul Dolger ar fi trebuit să țină cont în compararea celor două lucrări: a) data publicării lor; b) valorile lor respective; c) gradul de onestitate în citarea concluziilor lui Paulescu în lucrarea celor doi!

4. Oricare ar fi cazul, dacă domnul Dolger crede că îl poate înlocui pe Paulescu (1921) cu Zuelzer (1908), ar trebui să se opună și mai ușor lui Banting (1922) și ar trebui să se întrebe, dacă Asociația Americană a

Diabetului lucrează în cinstea ei prin ținerea anuală a „Lecturilor memoriale”.

Prin urmare, cred că domnul Dolger a sacrificat o reputație pentru a oferi comitetului editorial al Revistei „Diabetes” un motiv să ignore protestul meu.

5. Îi mulțumesc domnului Dolger pentru sfatul său, care este convenabil și inspirat de marele istoric Sigerist. Dacă este adevărat, că există atâtea revendicări de prioritate și că numărul lor crește anual, nu ar fi mai bine ca acesta să-și ofere sprijinul în combaterea problemei respective sau să conceapă modalități de combatere a ei? De pildă, și acesta este un exemplu foarte simplu, și anume data publicării articolelor pentru a le separa? „Oricare ar fi cazul, nu ar trebui să încurajăm prin indiferență sau toleranță impostorii științei. În această cruciadă voi fi alături de el în efortul de a concepe modalități de luptă împotriva acestui rău.

Vă mulțumesc din nou pentru eforturile pe care le-ați depus în rezolvarea cazului Paulescu.

Vă rog, dragă coleg, să acceptați cele mai înalte salutări ale mele.

Dr. I. Pavel

P.S. Pot să vă cer referire la opera lui Sigerist?”

Aceasta este ceea ce am avut în vedere când am spus, că Paulescu și lupta pentru recunoașterea priorității sale ne-au determinat să descoperim atitudini și proceduri de care noi nu credeam că există. Am aflat că ar fi „nerealist” să sperăm, că am putea scoate un idol de pe soclu, chiar dacă s-ar dovedi că este unul fals. Să fie aceasta o idee rezervată morților? Nu în ultimul rând! Permiteți-mi să spun că personal am învățat același lucru. Reclamând prioritatea descrierii fiziologiei secreției pigmentului biliar făcută acum 30 de ani, am primit recunoașterea într-o scrisoare „foarte amabilă”, dar nu prin citarea în lucrări științifice care se așteptau să urmeze. Am crezut că aceasta este o atitudine rezervată țărilor mici. Nu! Este o problemă mult mai răspândită. Un mare om de știință american, și el laureat al Premiului Nobil, a ridicat o problemă similară. Într-o altă problemă recentă de prioritate – recunoașterea, iarăși s-a primit o scrisoare „amabilă” care nu a fost urmată de citare în literatură.

Problema este și mai răspândită și „redescoperirea” devine la modă, în timp ce bibliografia este un lux. Mai grav e atunci când eroarea este adusă în discuție, la o rectificare publică, deși discretă și nu este considerată justificată.

Iată un citat din Paulescu care ne spune ce să facem:

„*Solicit cu insistență – spunea el în urmă cu 60 de ani – crearea unui juriu internațional care să înlăture frauda științifică, așa cum se procedează pentru frauda literară*”.

Astăzi acest lucru pare greu de realizat. Poate că ar fi mai bine să se lucreze profilactic, așa cum propune prof. Milcu, adică elaborarea unui cod la care trebuie să semneze cel care scrie o lucrare științifică destinată publicării. Acest lucru trebuie căutat și atestat de editorul revistei științifice.

Ce carieră glorioasă, dar tristă a avut Paulescu!

Mare om, nefericit om! (nerecunoscut)

Suntem încrezuți, că Viitorul va aduce încet, dar sigur Adevărul!

Capitolul 30.

Fundația Nobel și recunoașterea IDF

Ian Murray a murit în 1974, dr. Angelescu în 1990 și prof. Pavel în 1991. În ultima lucrare, pe care i-a dedicat-o lui Paulescu [205], acesta din urmă a ajuns la o concluzie pesimistă:

"*Mi-am dedicat toate eforturile din ultimele două decenii recunoașterii priorității lui Paulescu în descoperirea insulinei. Evaluând circumstanțele, care în ultimii 65 de ani au dus la ignorarea marelui om de știință, constat, că această nedreptate este, de fapt, rezultatul unui deficit grav de etică științifică*".

Cu avantajul unei perspective asupra ultimelor două decenii, s-ar putea spune, că pasajul de mai sus poate fi considerat excesiv de pesimist. De altfel, datorită lui, un comitet al Federației Internaționale de Diabet, cu toate componentele sale aparent în favoarea canadienilor, nu a mai putut scăpa de adevăr. Acesta este motivul afirmației, că Comitetul „*nu a avut nicio intenție să nege în vreun fel contribuțiile lui Banting, Best și Macleod la Toronto, în 1921-1922, ci doar să atragă atenția asupra contribuțiilor altor cercetători la crearea bazei pe care grupul Toronto și-a făcut cercetările*".

Principala problemă cu care se confrunta „Comitetul ad-hoc" al IDF a fost, că Best era încă în viață și foarte influent. Mărturisirea pe care a făcut-o cu privire la „eroarea de traducere" ce apare în scrisoarea adresată prof. Pavel s-a dovedit a fi o formalitate. Nu a existat niciodată niciun efort public de a repara răul făcut lui Paulescu, deși el promisese că o va face într-o altă scrisoare către Pavel (vezi capitolul 25). Cât de mult ar fi însemnat pentru imaginea lui în ochii posterității, dacă ar fi fost inspirat să facă acest lucru, este greu de estimat.

Un al doilea handicap al comitetului ad-hoc a fost, că meritele reale ale grupului canadian din activitatea sa în 1921-1923, după cum urma să fie dezvăluite ulterior de Bliss [35, 36] nu fuseseră încă publicate. Versiunea canadiană inițială a descoperirii insulinei i-a pus pe Banting și Best în lumina reflectoarelor, deși Bliss a demonstrat că, de fapt, Macleod și Collip au fost arhitecții argumentelor cu care Banting a atras Premiul Nobel în „*Capcana canadiană*".

Al treilea a fost prezentarea incompletă a „*Dosarului Paulescu*” de către românii de atunci. Acest dosar, la care s-au adăugat multe pagini, rămâne încă deschis la dovezile pe care istoriografia Diabetului le va aduce la lumină atunci când va analiza toată activitatea lui. Această carte aduce doar puține informații noi în atenția lumii, dar „*Dosarul Paulescu*” rămâne deschis și este un obiectiv de viitor.

Al patrulea handicap constă în faptul, că președintele comitetului ad-hoc al IDF a fost prof. Frank Young, un foarte bun prieten al lui Best, în timp ce promisiunea IDF de a include un reprezentant al României în componență nu s-a concretizat niciodată. Pe de altă parte, canadienii l-au avut și pe Prof. Haist, succesorul lui Best al Catedrei de fiziologie de la Universitatea din Toronto în cadrul respectivului Comitet.

Cu toate aceste dezavantaje semnificative comitetul ad-hoc al IDF nu a putut evita recunoașterea meritului lui Paulescu, chiar dacă ar fi trebuit să recurgă la sentințe lungi și ambigue pentru a încerca să-i diminueze meritul.

Cităm din acestea:

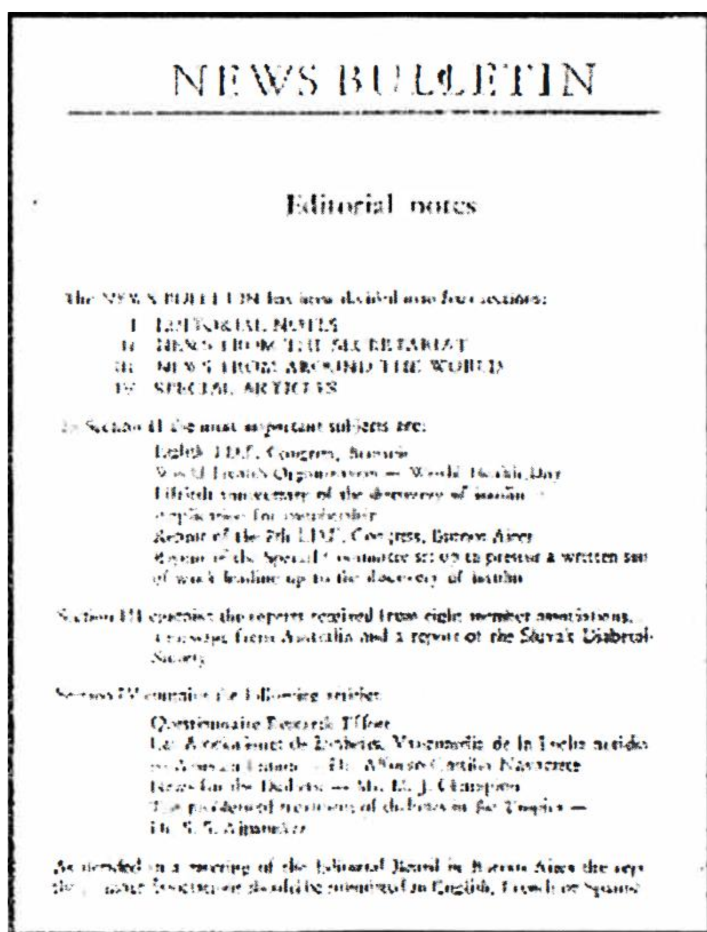
„*Este aproape fără îndoială că Paulescu, ca și Banting și Best, obținuse un extract pancreatic, care conținea insulină și că pancreina și insulina prezente în extractul brut din care s-a obținut hormonul, sunt una și aceeași substanță”.*

„Paulescu, precum și Banting, și Best, a demonstrat activitatea antidiabetică a extractului pancreatic pe care l-a injectat la câinii depancreoectomizați”.

„Fără îndoială, prof. N.C. Paulescu trebuie să i se acorde un merit deosebit pentru contribuția decisivă și succesul, care au încununat observațiile sale experimentale”.

Acest raport al Comitetului ad-hoc al IDF ar putea fi criticat și din următoarele puncte de vedere: Collip a primit cu greu o mențiune; la Macleod s-a făcut referire doar atunci când s-a discutat despre Premiul Nobel, nu când a fost pusă în discuție descoperirea insulinei. În sfârşit, lucrările canadienilor din 1922 sunt comparate cu cele ale lui Paulescu din 1921, de parcă ar fi fost vina lui, că nu le-a precedat cu o perioadă şi mai mare de timp în această descoperire.

Pe lângă acest succes al protestelor lui Pavel, care a scos la lumină afirmațiile anterioare referitoare la prioritatea lui Paulescu în descoperirea insulinei făcute de mulți savanți, o altă consecință a fost, că el a creat o „*precedentă*” în discutarea adevărului cu privire la această descoperire considerată până acum un tabu. Bliss, un deceniu mai târziu, avea să beneficieze de acest lucru și să publice în pace și liniște o altă versiune canadiană a descoperirii insulinei, care era ceva mai aproape de adevăr.



NEWS BULLETIN

Editorial notes

The NEWS BULLETIN has been divided into four sections:

I EDITORIAL NOTES
II NEWS FROM THE SECRETARIAT
III NEWS FROM AROUND THE WORLD
IV SPECIAL ARTICLES

In Section II the most important subjects are:

Eighth I.D.F. Congress, [illegible]
World Health Organization — World Health Day
Fiftieth anniversary of the discovery of insulin
Applications for membership
Report of the 7th I.D.F. Congress, Buenos Aires
Report of the Special Committee set up to prepare a written [illegible]
of work leading up to the discovery of insulin

Section III contains the reports received from eight member associations, [illegible] from Australia and a report of the [illegible] Diabetes Society

Section IV contains the following articles:

Questionnaire Research [illegible]
[illegible] de la [illegible]
[illegible] — Dr. [illegible] Navarrete
[illegible] for the Diabetic — Mr. [illegible]
The [illegible] treatment of diabetes in the Tropics —
Dr. [illegible]

As decided at a meeting of the Editorial Board in Buenos Aires the [illegible] [illegible] should be submitted in English, French or Spanish

Pagina de copertă a Buletinului IDF, vol. XVI, nr 2, iulie 1972

Обложка бюллетеня IDF, Vol. XVI, № 2, июль 1972 г.

Bulletin cover IDF, Vol. XVI, No. 2, July 1972

Un al doilea succes al lui Pavel și Milcu, probabil și mai important, a fost cel al obținerii de la directorul Fundației Nobel, în decembrie 1969, a recunoașterii fără rezerve a meritului lui Paulescu: „Ar fi trebuit să primească și el Premiul Nobel”. Această decizie are mai multă pondere deoarece a fost luată după ce s-a analizat cu atenție dosarul Paulescu de către doi laureați ai Premiului Nobel, prof. Ulf von Euler, un reputat endocrinolog și fiziolog, precum și prof. Arne Tiselius, care era la acea vreme directorul Fundației Nobel.

Iată răspunsul venit de la Stockholm, ca urmare a unei scrisori a lui Milcu și Pavel:

„Dragi colegi,

Revenind la întrebarea ridicată în scrisoarea dumneavoastră din 30 octombrie 1969 cu privire la prioritatea descoperirii insulinei și în special la contribuția lui Paulescu, vreau să spun următoarele:

Am studiat temeinic documentele pe care mi le-ați trimis și am discutat cazul și cu colegii mei, în special cu profesorul Ulf von Euler, președintele Fundației Nobel, și, după cum știți, el însuși fiind fiziolog și endocrinolog de cea mai înaltă reputație.

Suntem de acord că, fără îndoială, punctele dumneavoastră de vedere în legătură cu celebrarea planificată a aniversării a 50-a de la descoperire sunt într-o anumită măsură justificate.

După cum bine știți, presupusul Premiul Nobel pentru Banting și Collip a fost criticat de mai multe ori, în special faptul că Best nu a fost inclus în listă. După părerea mea, Paulescu a meritat în egală măsură premiul. Din câte știu eu, el nu a fost propus oficial, dar, firește, Comitetul ar fi putut aștepta încă un an de zile.

Atitudinea Comitetului Nobel în cazul excepțional de dificil și controversat al premiului pentru descoperire este exprimată de profesorul Goran Liljestrand (fost secretar al comisiei) în cartea „Nobel, omul și premiile lui" (Editată de Fundația Nobel), Elsevier Publishing Co. Amsterdam, 1962).

Anexez o copie a paginilor relevante 232-234. Capitolul lui Liljestrand este foarte interesant, deoarece se referă și la alte cazuri controversate.

Din păcate, nu există niciun mecanism prin care Comitetul Nobel să facă ceva acum în acest caz sau în cazuri similare. Personal, pot doar să-mi exprim speranța, că la o eventuală sărbătorire a celei de-a 50-a aniversări de la descoperirea insulinei va fi acordată atenția cuvenită muncii de pionierat a lui Paulescu.

Cu cele mai bune salutări,al dumneavoastră,
ArneTiselius

Această recunoaștere internațională a meritului lui Paulescu ca descoperitor al insulinei a făcut posibilă introducerea unui „Memorial Paulescu" la Congresele de Diabet din țara noastră. Prima a fost susținută de prof. I. Mincu în 1980. În premieră a fost prezentat un rezumat al dovezilor, care au demonstrat prioritatea în descoperirea insulinei.



Arne Wilhelm Kaurin Tiselius (1902-1971),
Președintele Fundației Nobel, 1969,i s-a decernat Premiul Nobel pentru Chimie (1948)

Арне Вильгельм Каурин Тиселиус (1902-1971),
Президент Нобелевского фонда, 1969 г., получил Нобелевскую премию по химии (1948 г.)

Arne Wilhelm Kaurin Tiselius (1902-1971),
President of the Nobel Foundation, 1969, He received the Nobel Prize in Chemistry (1948)

Între timp, la Toronto, în 1982, a fost publicată cartea lui Bliss și care ne-a oferit fără anumite intenții numeroase argumente, care puteau fi folosite în favoarea lui Paulescu. Se poate spune, că în pofida eforturilor sale de a-i minimiza contribuţiile, Bliss l-ar fi menționat pe Paulescu de nu mai puţin de 74 de ori. Fotografia lui ar apărea printre precursori drept „*cercetătorul care aproape a descoperit insulina*". La sfârşitul anului 1989 am corespondat amical cu el şi asta a ajutat totuşi la stabilirea unui alt punct de vedere în recunoaşterea meritului Paulescu. În „*The Textbook of Diabetes*", editat de J.C. Pickup și G. Williams la Oxford în 1993 [37], pentru prima dată în capitolul „Istoria diabetului" scris de Bliss, fotografia lui a apărut alături de cea a celor patru canadieni, sub rubrica „*Descoperitorii insulinei*". Între timp, Bliss a făcut multe modificări semnificative în ordinea apariției protagoniștilor, Banting căzând pe locul trei.

Un alt pas important spre recunoașterea muncii lui Paulescu în descoperirea insulinei a venit din faptul că, pentru prima dată, se face referire la el și opera sa în adevărata ei lumină.

De asemenea, este demn de menționat în ediția din 1994 a celei mai cunoscute cărți despre diabet „*Diabetul lui Joslin*”, segmentul introductiv conținând următorul paragraf:

„*Dintre numeroșii precursori ai lui Banting și Best, cei care s-au apropiat cel mai mult de descoperirea insulinei au fost Scott, Israel Kleiner, Ludwig Zuelzer și N.C. Paulescu. Într-adevăr, Paulescu, distinsul fiziolog român, a produs un extract de pancreas care îndeplinește toate criteriile experimentale la animale pentru o „insulină”, dar nu a reușit să o aplice în diabetul uman. Astfel, semnificația descoperirii sale a fost apreciată abia mult mai târziu*”.

Trebuie de menționat faptul că, în edițiile premergătoare anului 1970, Paulescu nu a fost deloc amintit în istoria acestei descoperiri. Recunoașterea îndeplinirii tuturor criteriilor pentru demonstrarea prezenței în extractul său este suficientă, întrucât se știe că, pentru toți hormonii, descoperirea s-a făcut experimental pe animale și nu la om. Confuzia răspândită în mod deliberat de grupul canadian asupra descoperirii și aplicării acesteia în practică este un efort regretabil de a transfera pe nedrept meritul lui Paulescu grupului canadian.

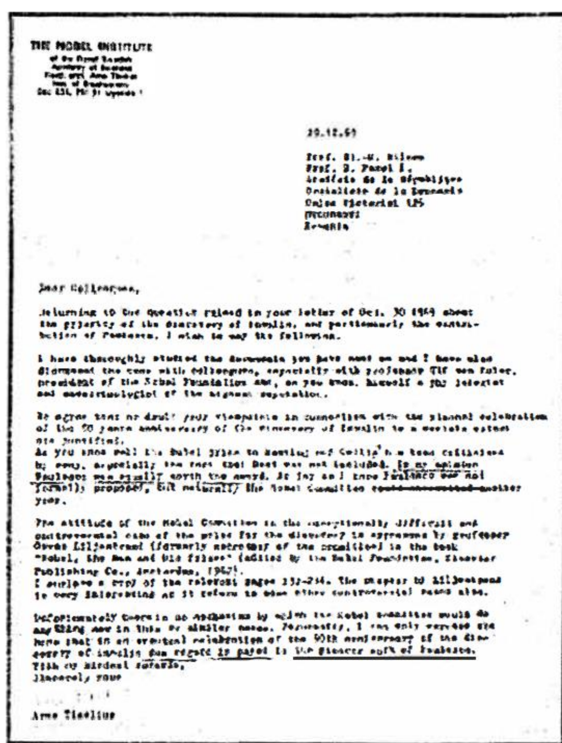
Oricum ar fi, românul este în ascensiune, chiar dacă nu atât de rapid pe cât și-ar fi dorit prof. Pavel. De adăugat că, în măsura în care importanța lui Paulescu a crescut, cea a canadienilor a scăzut din cauza lipsei de etică de care ei au dat dovadă în lupta pentru a-și însuși meritul ce nu le aparținea.

În această lucrare sunt scoase la iveală în premieră numeroase documente noi și aspecte necunoscute anterior: brevetul lui Paulescu; dovada scrisa că grupul din Toronto cunoștea lucrările publicate de Paulescu din perioada 1920-1921; prezentarea precisă a dezvoltării conceptului lui Paulescu privind etiopatogenia diabetului zaharat, precum și metodologia impecabilă a experimentelor sale ca şi prezentarea grafică a experimentelor făcute la fel .

Argumentele prezentate în această carte îl plasează cu doi-trei pași înaintea canadienilor. Acesta este locul lui pe bună dreptate. Fără îndoială, până la urmă aici va fi plasat. Cu cât aceste lucruri se întâmplă mai devreme, cu atât e mai bine. Dezvăluirea valorii lui Paulescu depinde de rezistența opusă de canadieni și susținătorii lor la restabilirea adevărului rezultat din lucrările publicate la acea vreme (1920-1923).

În fond, nu vedem niciun învingător în procesul început de impostori, cu excepția unuia – ADEVĂRUL. Există un singur ADEVĂR. El este indivizibil și de neșters. Întrebarea nu este cât de sus se va ridica Paulescu, ci cât de jos cad canadienii în adâncurile sumbre pentru Posteritate.

Evident, că în orice proces pentru justificarea nedreptăților comise pot fi găsite circumstanțe atenuante. Totuși, nu trebuie uitat, că la fel pot apărea și mai multe dovezi blestemătoare.



THE NOBEL INSTITUTE [illegible]

[illegible]

Romania

Dear Colleagues,

[illegible]

Sincerely yours

Arne Tiselius

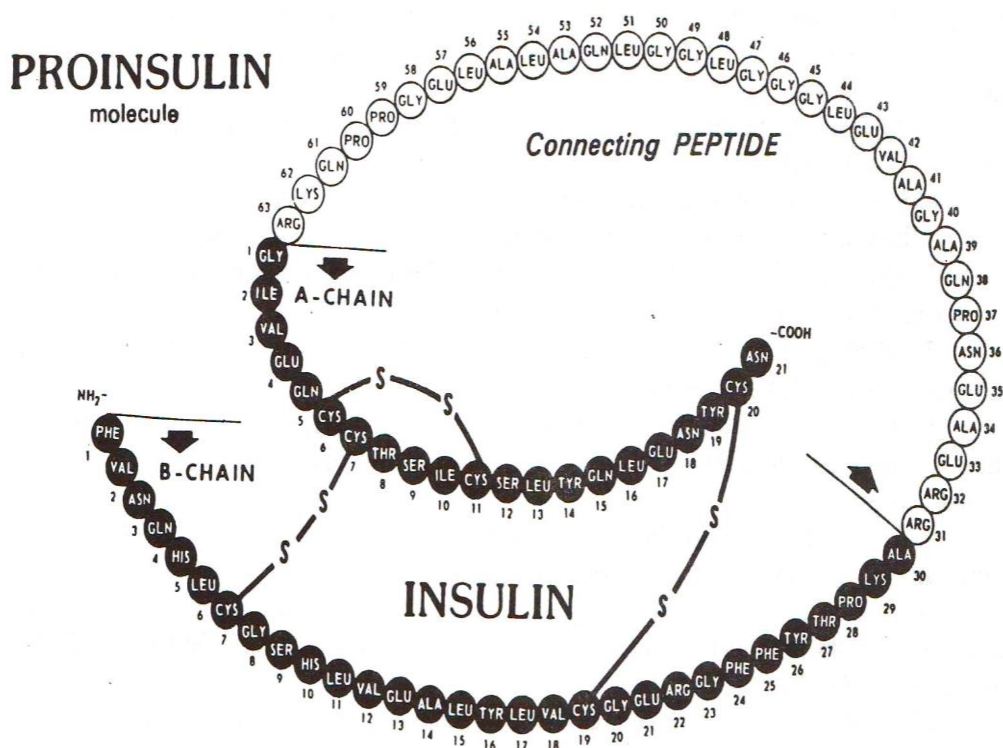
Copie a scrisorii lui Arne Tiselius

Копия письма Арне Тиселиуса

A copy of the letter to Arne Tiselius

În încheierea acestei lucrări avem sentimentul, că istoria evenimentelor care au condus la descoperirea insulinei a avut un curs prestabilit pentru a sublinia ideea că, dacă cercetarea științifică nu respectă standardele morale, ea nu va rezista testului timpului. Iată de ce următoarea lucrare pe care o vom scrie va fi dedicată eticii cercetării științifice, mai ales că ea rezultă din extraordinarul destin al Marelui nostru savant!

PARTEA A ȘAPTEA
UN EPILOG CONTINUU



Insulina, molecula aflată în centrul unei controverse vechi de 100 de ani

Инсулин, молекула в центре спора 100-летней давности

Insulin, molecule is based on a dispute of 100 years ago

Epilogul 1.

În ciuda numărului de dovezi disponibile cu privire la prioritatea lui Paulescu în descoperirea insulinei, discuția pe această temă va continua. Evident, și într-o oarecare măsură e de înțeles, deși inadmisibil, dar previzibil, canadienii vor demonstra cea mai mare opoziție.

Oricine ar aborda acest subiect trebuie să înceapă prin a răspunde la următoarele întrebări inevitabile:

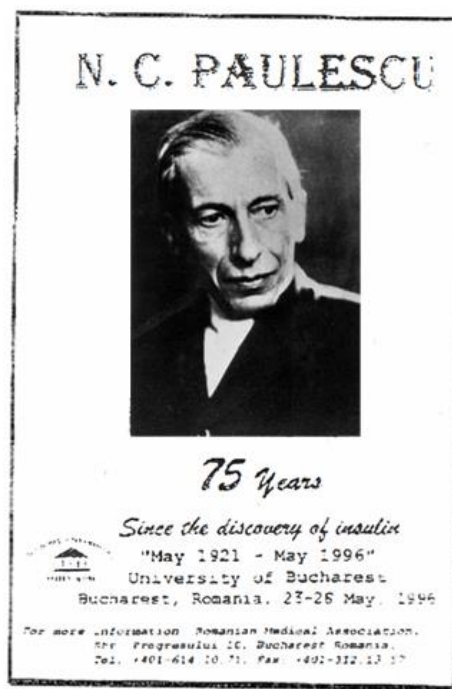
1. Ce diferență de timp a existat între lucrările lui Paulescu și cele prezentate de canadieni?
2. Care a fost diferența dintre valoarea datelor publicate de lucrarea lui Paulescu și cea a canadienilor?
3. Banting și Best au denaturat în mod deliberat lucrările citate?
4. Dacă le-au denaturat inconștient, de ce nu le-au corectat ulterior, mai ales că Paulescu le trimisese copii ale articolelor sale și le ceruse o explicație.
5. De ce lucrările lui Paulescu, citate în publicațiile lui Banting și Best din februarie 1922, au fost complet ignorate mai târziu deși era evident că le cunoșteau în detaliu?
6. Întrucât descoperirea insulinei este, fără excepție, datată cu anul 1921, ce lucrare în afară de cea a lui Paulescu (publicată în același an) conținea o descriere mai clară și mai precisă a proprietăților hormonului antidiabetic?
7. Care ar trebui să fie atitudinea comunității științifice față de această nedreptate flagrantă, ce ar putea fi dovedită prin argumente inatacabile, atunci când este adusă la cunoștința publicului larg? Există vreun motiv pentru a justifica înlocuirea Adevărului cu minciuna?

Epilogul 2.

Anul 1996 pare a fi unul arniversar pentru insulină. A 75-a aniversare a acesteia a fost și este programată să fie sărbătorită în mai multe locuri. În afară de București și Toronto, sărbătoarea care a avut loc la Vysoke Tatry, Republica Cehă (16-17 mai 1996), unde prof. Rudolf Karec a susținut o prelegere, intitulată „***75 de ani după descoperirea insulinei de către Paulescu, Banting, Best și Collip***” trebuie menționată.

Al XXII-lea Congres al Diabetului din România a avut loc la București în perioada 23-26 mai 1996 și s-a desfășurat sub egida aniversării a 75-a de la descoperirea insulinei, care a fost finalizată de Paulescu în luna mai 1921. Anume atunci el și-a scris lucrarea, care a apărut la 31 august 1921 în „*Archives lnternationales de Physiologie*”. Deoarece a fost primit de editori

la 22 iunie 1921, credem că sfârșitul lunii mai a fost cel dedicat de Paulescu „*Certificatului de naștere*” al insulinei, dat în Prologul I.



Afișul Congresului din România

Афиша румынского конгресса

Announcement of the Romanian Congress

O parte a Congresului a fost dedicată aspectelor istorice ale descoperirii insulinei și un afiș mare de la Congres îl înfățișa pe N.C. Paulescu în vârful unei piramide cu imagini ale înaintașilor insulinei (Claude Bernard, Paul Langerhans, Etienne Lancereaux, von Mering și Minkowski, Laguèsse, Hédon) pe panta ascendentă și contribuitorii în diabetologie după descoperire (Collip, Macleod, Banting, Best și Sanger) pe panta descendentă.

Într-o întâlnire dedicată omagiului lui Paulescu de către Academia Română, academicianul Ștefan Milcu, unul dintre puținii studenți supraviețuitori ai săi, a vorbit cu multă tristețe despre extraordinara personalitate a medicinei românești și europene.

Un încărcat moment emoțional l-au trăit cei 200 de oameni, care fuseseră prezenți la dezvelirea plăcuței, la casa în care locuise marele Savant. Această casă devenise „*Casa Memorială Paulescu*”.

Un timbru portret a fost lansat de Poşta Română în cadrul unei serii comemorative pentru personalități importante. O medalie comemorativă a fost bătută de către Societatea Română de Diabet.

O reuniune dedicată aniversării insulinei și a muncii depuse de Paulescu a avut loc la sfârșitul lui 1996, la Paris, la Academia Franceză de Medicină, și organizată de profesorul Henry Lestradet, care a participat și la Congresul de la București.

Mesajul tuturor congreselor respective, precum și al aceastei lucrări, a fost, că **insulina este totalmente o realizare europeană**.

Epilogul 3.

Congresul de la Toronto din octombrie a fost intitulat „75 de ani de la descoperirea insulinei”. Nu știm cum se va sărbători în acest an, deoarece nu cunoaștem nici o lucrare publicată de canadieni în 1921. Dacă vor sărbători „*activitatea de cercetare*” timpurie a lui Banting și Best din vara 1921, se va afirma că nu au făcut nimic altceva decât să reproducă operele lui Paulescu?

Să sărbătorească oare 75 de ani de când Banting și Best au distorsionat grotesc concluziile clare ale lui Paulescu? Bliss afirmă clar, că Banting și Best au consultat lucrările românului chiar și în octombrie 1921. Vor încerca oare canadienii să corecteze această eroare la mult timp după ce a fost ea comisă?

Ne punem întrebările următoare, gândindu-ne la afirmația precum că, la insulină există „*Suficientă Glorie pentru Toți*”. Atât pentru Paulescu, cât și pentru echipa canadiană. Încă o dată recunoaștem Canada, ca țară în care insulina a fost aplicată în tratamentul diabetului uman pentru prima dată și a fost un pas mare pentru medicina modernă, chiar dacă nu știm cui trebuie să i se acorde merite pentru acest pas. Sentimentul nostru este că, Collip și Macleod sunt arhitecții principali ai acestei mari realizări. Evident, nu căutăm distrugerea reputației lui Banting și Best de care ei au nevoie. Cu toate acestea, ei ar trebui să-și ocupe locurile care le aparțin pe drept și după merite.

Cu toate acestea, avem mari speranțe în Congresul de la Toronto, unde ne-ar place să vedem un singur învingător – **ADEVĂRUL**.

Epilogul 4.

Adevăratele repere în istoria modernă a diabetului zaharat

1855 - Claude Bernard a publicat mai multe lucrări privind homeostazia glucozei și funcția glicogenă a ficatului. El este și autorul celebrei publicații „Puncția diabetică”.

1869 - Paul Langerhans și-a publicat descrierea insulelor pancreatice, care mai târziu au ajuns să-i poarte numele.

1877 – Étienne Lancereaux, pe baza caracteristicilor clinice și patologice, a stabilit pentru prima dată relația cauză-efect dintre pancreas și diabet, descriind „diabetul pancreatic”, care acum se numește „diabet de tip 1”.

1889 – Josef von Mering și Oskar Minkowski au fost primii, care au reușit să îndepărteze pancreasul și să demonstreze, că astfel apare diabetul permanent, confirmând, în mod experimental afirmația lui Lancereaux.

1921 – Nicolae C. Paulescu descoperă insulina cu o descriere completă a acțiunilor fiziologice ale hormonului pancreatic antidiabetic.

1922 – Bertram J. Collip a efectuat purificarea extractului pancreatic utilizat cu succes şi în pionierat în tratamentul diabetului.

1922 – Frederick G. Banting, Charles H. Best și J.J.R. Macleod au continuat extinderea tratamentului diabetului zaharat, folosind extracte pancreatice purificate de Lilly Company.

1955 – F. Sanger a descris secvența de aminoacizi a moleculei de insulină.

1967 - Donald Steiner a prezentat secvența de aminoacizi a proinsulinei.

1974 – Jorn Nerup și Gian Franco Bottzzo au conceput teoria imunogenetică a diabetului.

2008 – Au fost publicate numeroase studii de asociere la nivelul genomului (GWAS).

Epilogul 5.

Post Scriptum

Prezenta ediţie a fost pregătită în cadrul evenimentelor dedicate centenarului descoperirii insulinei și, de fapt, intrării medicinii în „Era Insulinei”. Această dată semnificativă a stabilit un punct de plecare în lupta pentru a salva zeci și sute de milioane de vieți, a prelungi și a restabili calitatea vieții pacienților diabetici, deoarece acest lucru a devenit deja o realitate.

Progresul impetuos al științei medicale va face posibilă realizarea acestor sarcini în viitorul cel mai apropiat. În acest context, e de datoria noastră să ne amintim şi de cei care au stat la originile acestor mari realizări.

Nicolae Paulescu a fost primul, care a documentat existenta substanței (hormon) pancreina în „Archives Internationales de Physiologie” de la 31 august 1921, obţinând certificatul de autor nr. 6254 din 1 aprilie 1922. În acelaşi timp, şi chiar puțin mai devreme, mulți alți cercetători au lucrat fără succes la identificarea cauzelor uneia dintre cele mai insidioase boli ale

omenirii, diabetul zaharat. Printre ei a fost şi omul de știință rus L.V. Sobolev, medicul german Paul Langerhans, profesorul francez Etienne Lancereaux și mulți alții menționați în carte. Ne-am oprit mai detaliat asupra lucrărilor primilor doi: oameni de știință români și ruși - personalități extraordinare, adevărați pasionari și genii ai științei medicale. Destinele lor au fost sinuoase, iar contribuțiile minimizate sau complet uitate din partea concurenţilor interesaţi și ignoranți, precum și de întregi comitete științifice respectabile și organizații internaționale de specialitate, Congrese Mondiale şi Europene, simpozioane și alte reuniuni şi consilii, în care minți luminate se întâlnesc periodic și discută probleme stringente ale endocrinologiei și diabetologiei, propun noi teorii și ipoteze, fiind premiaţi cu distincţii științifice înalte, inclusiv mult râvnitul Premiu Nobel pentru Fiziologie și Medicină.

Cu toate acestea, de fiecare dată şi foarte delicat o întrebare rămâne încă neelucidată până la capăt: cine totuşi a descoperit realmente insulina? Deşi s-a dovedit cu mult timp în urmă și se pare că s-a şi recunoscut că același premiu Nobel nefericit ar trebui să fie acordat şi omului de știință român Nicolae C. Paulescu. Dar timpul zboară inexorabil, experții se reîntâlnesc la diferite reuniuni şi aniversări – s-a sărbătorit deja atât cea de-a 50-a, cât și cea de-a 75-a aniversare, iar întrebarea rămâne a fi deschisă. Aparent, totul se face în speranța că următoarele generații vor uita complet de această problemă incomodă. Lucrurile par a fi fireşti – a existat un conflict de interese, a existat o „cutie de crabi” din Toronto, a existat un Banting încăpățânat și foarte agresiv, chirurg provincial canadian, care prin metode nedemne şi reprobabile pentru un om de ştiinţă a „cucerit” pentru sine (în primul rând) și pentru grupul său cea mai înaltă recunoaștere științifică – Premiul Nobel în 1923. A existat un student modest şi tenace, asistentul de laborator Best, martor direct al discordiei din grupul din Toronto, care a supraviețuit tuturor evenimentelor ulterioare (a decedat în 1978).

A existat şi Macleod – savant-fiziolog cu renume, care a condus toate cercetările ulterioare pe calea cea bună trasată de Paulescu, Sobolev, Langerhans și mulți alții, ajungând împreună cu grupul său de canadieni la gala de premiere a Academiei Suedeze Karolinska.

Se pare că s-au adeverit previziunile profetice ale lui Paulescu, că lumea științifică este încă departe de principiile morale şi etice, fără de care nu poate fi recunoscut Adevărul Științific.

Totuşi previziunile s-au adeverit doar parţial, pentru că puţin înainte de Aniversarea Centenarului Descoperirii Insulinei în 2007 Asambleia Generală a ONU a instituit Ziua Mondială a combaterii Diabetului la 14 noiembrie, care printr-o „coincidenţă” este şi ziua de naştere a lui Frederic Banting. Aceste evenimente au inclus și o serie de publicaţii în reviste internaționale de prestigiu, iar în 2022 guvernul canadian a bătut o monedă jubiliară de doi

dolari (!) pentru a comemora 100 de ani de la descoperirea insulinei. Chiar dacă nu la nivel global, în unele centre au avut loc evenimente dedicate acestei date importante – descoperirea insulinei, care a constituit un punct de cotitură extrem de important în dezvoltarea științei medicale a secolului XX.

În iunie 2021, şi-a desfăşurat lucrările Conferința Științifică Internațională cu o largă participare a savanţilor din întreaga lume - inclusiv 7 laureați ai Premiului Nobel (unul dintre ei medic, originar din Basarabia) în condițiile dificile ale pandemiei de COVID-19. Acest eveniment a fost interdisciplinar, în cadrul Săptămânii științei, unde s-au discutat pe larg probleme actuale şi multilaterale în diferite secțiuni. Trebuie să recunoaştem că Departamentul de Medicină al Academiei de Științe a Moldovei a organizat o mare reuniune dedicată centenarului descoperirii insulinei de către omul de știință român Nicolae Paulescu. Pe lângă rapoartele foarte interesante și relevante din România, Moldova, Ucraina și Federația Rusă, cu această ocazie a fost emisă Medalia Jubiliară N. Paulescu, descoperitorul insulinei, acordată unor personalități marcante ale științei medicale din Moldova și din alte țări.

O ediţie specială a Buletinului Academiei de Științe a fost dedicată în întregime acestei date. La fel, a avut loc vernisarea de lucrări ale tinerilor artiști plastici, care a avut ca subiect personalităţile implicate în diabetologia secolului XX. De asemenea, a fost prezentătă activ Mass-media, inclusiv Radio și Televiziunea Națională. S-au desfăşurat diverse evenimente în Clinicile de stat şi private din Chișinău și alte orașe ale republicii. Fără a exagera, putem afirma cu certitudine, că această acţiune a fost una de succes, având în vedere numeroasele ecouri pe rețelele de socializare. E de remarcat contribuția substanţială la organizarea conferinței aniversare a academicienilor Ion Mereuţă, Gheorghe Tîbîrnă, Ion Tigineanu, Emil Ceban, Stanislav Groppa, Gheorghe Duca, Eva Gudumac, cât şi a colegilor din România, Ucraina, Federaţia Rusă – academicienii Constantin Ionescu-Tîrgovişte, Victor Voicu, Nicolai D. Tronico, Nicolai D. Halangot, Leonid P. Ciurilov, Valerii I. Mihailov, Iurii I. Stroev şi mulţi alţii.

Am dori să aducem o recunoștință deosebită Academicianului Constantin Ionescu-Tîrgoviște pentru participarea activă și sprijinul pe care ni l-a acordat în permanenţă, inclusiv cu materiale de arhivă, fără de care această lucrare nu ar fi văzut lumina tiparului.

Graţie Domniei Sale a fost dezvelit bustul N.Paulescu la Institutul de Fiziologie şi Sanocreatologie al AŞM – creaţie a ilustrului sculptor Dumitru Paciurea (donaţie din colecţia personală C.Ionescu-Tîrgovişte).

De asemenea, ne-am dori să mulțumim pentru asistența financiară și logistică reprezentanței Novo Nordisk în persoana domnului Corneliu Agache, a domnului Emil Sîrbu, doctor în biologie, director general IAA, consul onorific al Republicii Indonezia în România și lui Adrian Constantin, doctor-inginer, președinte al OM de România pentru Emancipare Națională.



Preşedinte AŞM
Ion Tighineanu
Президент Академии Наук Молдовы



Academician AŞMM şi AŞMR
Ion Mereuţă
Академик АМН Молдовы и Румынии



Academician AŞM
Stanislav Groppa
Академик Академии Наук Молдовы



Academician AŞM
Gheorghe Duca
Академик Академии Наук Молдовы



Rector USMF mc AŞM
Ceban Emil
Ректор,Член-корреспондент Академии Наук Молдовы



Academician AŞM
Gudumac Eva
Академик Академии Наук Молдовы



Academician AŞM
Gheorghe Ţîbîrnă
Академик Академии Наук Молдовы



Profesor Universitar
Zinaida Anestiadi
Основатель эндокринологическ ой службы Молдовы

Mulţumim cercetătorilor Academiei Liliea Poleakova şi Valentina Muntean pentru procesarea tehnică la un înalt nivel a materialului extins al cărţii, de rând cu exelenţii editori şi poligrafişti Eugeniu şi Elena Holban.

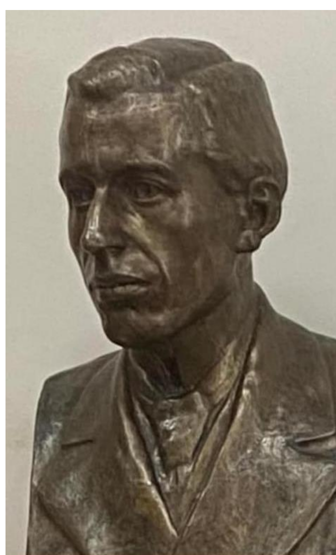
La multe etape Anatol Baciu, conf. univ. al Departamentului de Fiziologie a Universității de Stat Transnistria, şi-a adus la fel o contribuție deosebită.

Și, nu în ultimul rând, ne exprimăm recunoștința profundă colegilor noștri din Federația Rusă pentru participarea și furnizarea de material unic despre ştiinţa şi endocrinologia rusă, care a întregit această lucrare și ne-a permis să creăm o imagine mai completă a istoriei adevărate a descoperirii

insulinei (L.P. Ciurilov, A.E. Korovin, V. I. Mihailov, M. S. Nakhmanson, Yu. I. Stroev, V. Zh. Utekhin).

Recent evenimente similare au avut loc la Sankt Petersburg, unde, prin eforturile profesorului. L.P. Ciurilov, împreună cu colegii şi adepţii săi, a fost instalată o placă memorială pe piatra funerară a lui L.N. Sobolev la cimitirul Smolensk al orașului, cu participarea comunității medicale și științifice.

Asemenea evenimente nu pot decât să ne bucure și aceasta este o dovadă în plus că noi nu uităm și nu îi vom uita pe înaintaşii noștri, care şi-au adus o contribuție uriașă la dezvoltarea diabetologiei mondiale, în pofida numeroaselor contradicţii politice și geopolitice.









Cea de-a 75-a aniversare a descoperirii insulinei. N.C. Paulescu și F.G. Banting cu C.H. Best și J.B. Collip: contribuția lor la această descoperire

R. Korec, Laboratorul de Cercetare a Diabetului, Facultatea de Medicină,
Universitatea P.J. Safarik, Kosice, Slovacia

Scopul principal al unui cercetător este de a descoperi un nou fapt sau adevăr necunoscut și corectitudinea lui prin folosirea de metode științifice. Activitatea ulterioară a cercetătorului poate fi îndreptată spre beneficiul sau spre o acțiunea nefastă a descoperirii pentru omenire, natură și lume.

După un studiu amănunțit al faptelor, metodelor și datelor publicate de N.C. Paulescu și de F.G. Banting cu C.H. Best, de asemenea, și al lucrărilor și cărților istoricilor medicinii Murray, Pavel, Bliss și Best, ca diabetolog experimentator, a apărut prioritatea lui Paulescu prin dovezi la a 50-a și a 60-a aniversări ale descoperirii insulinei, deoarece:

1) Paulescu a descoperit două efecte principale ale pancreinei (insulinei) în extractele apoase ale pancreasului canin întreg, efectele deprimante ale sângelui și ureei la câinii normali și efecte suplimentare la opt câini diabetici pancreatectomizati, adică efectele deprimante ale glucozei din sânge și urină, uree și acetonă, după injecții intrajugulare unice sau repetate și arătate mai târziu; Banting cu Best au fost de părere că astfel de efecte nu

au fost cauzate de injectarea de soluție salină sau extracte de splină și nici de febră indusă de injectarea suboccipito-arahnoidală cu nucleinat de sodiu.

2) Paulescu merită respect deplin pentru erudiția sa diabetologică de la Sorbona și, ca elev al eminentului diabetolog Lanceraux; chirurg hipofizar calificat și profesor de fiziologie la București, efectuând toate operațiile chirurgicale și analizele chimice, până acum neîntrecute și făcute de unul singur.

3) El și-a publicat rezultatele perfect documentate în reviste recunoscute precum: „Comptes Rendus des Séances de la Société de Biologie" la 23 iulie 1921 – patru lucrări și în „Archives Internationales de Psysiologie" la 31 august 1921, *in extenso*, la acea vreme când Banting cu Best, în laboratorul Macleod's din Toronto au observat la primii doi câini diabetici pancreatectomizati efectul de deprimare a hiperglicemiei și asimilarea crescută a glucozei administrate după injectarea cu IV extracte din ductul ligat cu partea exocrină degenerată și partea endocrină conservată a pancreasului și au publicat ulterior rezultatele lor la zece câini diabetici în articolul intitulat „Secreția internă a pancreasului", în „J. laborator. A. Clin. Medicină 7:251-266, 1922".

4) Deși Paulescu nu și-a identificat în lucrările sale pancreina cu secreția internă a insulelor Langerhans, dar cu „rolul pancreasului în asimilarea nutritivă", nu încape îndoială că pancreina lui era identică cu insulina, care a fost intuită și numită de J. de Meyer deja în 1910.

5) După ce Premiul Nobel a fost acordat în 1923 lui Banting și Macleod, omițând pe Best și Collip, care au purificat insulina pentru tratamentul primului pacient diabetic – L. Thomson, în 1922, Paulescu și-a apărat în zadar prioritatea în această descoperire. Prioritatea în purificarea și producerea de insulină pentru tratamentul pacienților diabetici insulinodependenți și-au asumat-o Banting și Best, ea de fapt aparținând lui Collip și Clowes de la Eli Lilly.

La decouverte de l'insuline

H. Lestradet – Paris, France

L'histoire de la decouverte de l'insuline telle qu'on la raconte est un peu celle d'un conte de fees. Taus les ingredients d'une histoire merveilleuse se trouvent reunis autour de Banting et Best. La realite est mains eclatante et il semble important dans une histoire aussi fondamentale que celle-ci de retablir la verite car un certain nombre d'injustices doivent etre reparees.

Tout remonte en fait a Minkowski en 1889 montrant que l'ablation du pancreas provoque un diabete sucre. A partir de cette date les recherches s'intensifient pour tenter d'isoler une substance active a partir des ilots de Langerhans ou Laguesse pensait que se trouvait le siege de la secretion de la substance responsable. Redon en 1893, montre que la greffe du pancreas

corrige le trouble de la glycemie. Opie en 1910 rassemble plus de 400 travaux sur ces essais de mise en evidence de la secretion interne du pancreas que Jean de Meyer propose d'appeler insuline. Mais en fait un nom va dominer cette histoire avant 1914, celui de Zuelzer qui travaille a Berlin. Il est sur le point de prouver qu'un extrait pancreatique permet de tirer certains individus de leur coma diabetique. Malheureusement l'extrait est mal tofere, s'accompagne de fievre elevee et de convulsions, si bien que Minkowski-celui qui a Strasbourg quelques annees auparavant avait montre l'origine pancreatique du diabete, alors professeur a Breslau et ace moment-la le grand homme de la diabetologie-bloque toutes ces experimentations car il pense que l'extrait utilise par Zuelzer est dangereux. Toutefois celui-ci ne se decourage pas. II fait des demarches, obtient des laboratoires Hoffman-Laroche quelques credits. Malheureusement la guerre de 1914 survient. L'hopital ou travaille Zuelzer est requisition. Zuelzer mourra en 1952 aux Etats Unis ou il s'etait refugie en 1934, sans jamais avoir repris ce travail.

En France a la meme epoque Gley, Achard, Binet sont preoccupes par cette question. Gardin recoit la medaille d'Or de l'internat pour un travail qui demontre une certaine efficacite des extraits non seulement chez le chien mais chez l'homme. Deux autres noms egalement meritent d'etre mentionnes, ceux de Scott et de Kleiner travaillant au Rockefeller Institute de New York qui mettent au point des extraits efficaces. Mais malheureusement pour eux, le grand gourou du diabete de l'epoque- le docteur Allen qui ne jurait que par le regime de famine comme traitement du diabete s'efforga par tous les moyens de d'encourager des recherches qui allaient a l'encontre de sa conception.

En fait la decouverte, fruit d'une long patience et d'une technique experimentale impeccable, va venir d'un physiologiste roumain, Nicolas Paulescu. Celui-ci est ne a Bucarest en 1869. Paulescu etaient des gens fort cultives, tres melomanes. Nicolas Paulescu vient faire sa medecine a Paris en 1888. Il est externe des Hopitaux en 1892 puis interne et devient eleve et ami de Lancereaux qui publiait a cette epoque des observations anatomo-cliniques tout a fait remarquables sur l'existence vraisemblable de deux types de diabetes complement differents, le diabete maigre etant lie a une atrophie pancreatique. Paulescu fait en meme temps que ses etudes de medecine un doctorat en Sciences. Au moment ou il prepare sa these au laboratoire de la Sorbonne, le Professeur Dastre lui confie l'etude de certains problemes obscurs de physiologie et parmi ceux-ci des recherches ayant pour but d'isoler le principe antidiabetique du pancreas. Pendant trois ans Paulescu oriente ses travaux en sens. En 1900, Paulescu est nomme Professeur Agrege de Physiologie a la Faculte de Bucarest. C' est la que desormais pendant 30 ans, il va poursuivre sa carriere. Mais jamais il ne reviendra en France bien que ses amis l'y appellent frequemment. C'est qu'en effet il est atteint d'une insuffisance renale chronique qui provoque chez lui de graves hematuries et

une anemie. Entre ses crises il continue son travail mais il est contraint d' eviter les voyages. Cet isolement lui vaudra d'etre progressivement oublie. Toutefois Paulescu se specialise de plus en plus dans le domaine des glandes a secretion interne: l'hypophyse, la thyroide, les surrenales. On doit rappeler ici que Paulescu etait un remarquable experimentateur et signaler que ses travaux, al'origine des interventions sur l'hypophyse, seront poursuivis ulterieurement par Cushing.

Apres plusieurs annees de travail, Paulescu publie en 1916 les resultats de ses premieres experimentations tout a fait decisives sur le pancreas. Il a en effet injecte un extrait aqueux de pancreas prepare par lui a un chien devenu diabetique par pancreatectomie. Les symptomes du diabete ont ete temporairement supprimes. La premiere guerre mondial empeche Paulescu de faire connaitre ses travaux, la Roumanie etant occupe alors par l'armee allemande commandee par le Marechal von Mackensen, une petite fraction du territoire restant libre ou combat une armee roumaine et francaise commandee par le General Berthelot.

Des 1920, parait dans le second tome du Traite de Physiologie Medicale au Paulescu y inserent les resultats des observations sur l'extrait pancreatique et les effets sur les chiens diabetiques. En 1921, Paulescu presente sur le meme sujet 4 notes a la Societe de Biologie de Paris. La premiere traite de l'effet de l'extrait pancreatique chez un animal diabetique sur la glycemie, la glycosurie, la cetonurie et l'uree sanguine et urinaire. La seconde traite l'intervalle de temps entre cette injection et le debut de ses effets. La troisieme explique la façon de préparer 1'extrait qu'il appelle PANCREINE. La quatrieme indique les effets de cet extrait chez I'animal non diabétique.

Il rassemble ces resultats dans un article fundamental intitule "Recherche sur le role du pancreas dans l'assimilation nutritive", article qui est envoye le 22 juin 1921 aux Archives Internationales de Physiologie qui sont editees simultanement a Liege et a Paris. Ajoutons que le 10 avril 1922, il obtient du Ministere de l'Industrie et du Commerce de Roumanie un brevet d'invention, le brevet 6254 intitule "La pancreine et le procede de sa fabrication". A partir de ce moment tout pouvait demarrer. L'extraction du produit et son utilisation chez l'homme. C'est d'ailleurs ce qui s'est passe car c'est bien a partir des travaux de Paulescu, nous allons le voir, que toute la suite va pouvoir faire son entree dans l'histoire mais d'une tres curieuse maniere et par un detour surprenant qu'il convient maintenant de raconter par le detail.

C'est ici en effet que se situe la saga canadienne. Frederik G. Banting ne le 14 novembre 1891 dans une petite ferme canadienne, le cinquieme enfant de William et Margareth Banting, est un grand gaillard, pas tres brillant et faisant des etudes difficiles. Engage dans l'armee canadienne, il va combattre comme medecin sur le front; il est blesse a Cambrai. En 1920, a

l'age de 29 ans, il se prepare a devenir chirurgien orthopediste. Sur les conseils du Docteur Starr qui habite a London-une petiteville de l'Ontario-il s'installe le 1-er juillet 1920 comme chirurgien. Mais pendant le mois de juillet il ne voit aucun malade a l' exception toutefois d'un alcoolique qui vient lui demander une ordonnance pour obtenir un peu d'alcool que I'on ne pouvait se procurer que par prescription medicale. II gagne ce mois 1 a 4 dollars. II est seul, ses parents ne peuvent l'aider. Pour s'occuper il essaie de retaper un garage et une vieille Ford achetee de 5eme main. C'est la misere.

En octobre 1920, pour survivre il trouve un poste d'aide-anatomiste a temps partiel ou il est paye 2 dollars de l'heure. Courant octobre, il doit preparer pour les etudiants de cette petite ecole de Medecine de London un expose sur le metabolisme des sucres. II n'a absolument aucune idee ni aucune notion sur cette question. II est done oblige de rafraichir ses connaissances. Le soir du 30 octobre il lit un article d'un nomme Barron sur la lithiase pancreatique qui donnerait une atrophie du pancreas. II a tout d'un coup son idee. II ecrit sur un petit carnet la phrase suivante: "lier les canaux excreteurs du pancreas, garder le chien vivantjusqu' ace qu'on observe une degenerescence des acini, laisser les ilots de Langerhans intacts et essayer d'isoler la secretion interne permettant de traiter la glycosurie". II en parle a Starr le lendemain. Celui-ci connaissant Macleod qui etait Professeur de Physiologie a Toronto, lui envoie son protege pour que celui-ci lui explique son idee qui est peut- etre, lui semble interessante. Banting voit Macleod le 2 novembre 1920. L'entrevue est assez fraiche. Macleod est un grand monsieur, Professeur de Physiologie tres connu qui voit dans cette proposition un projet mal ficele. Toutefois comme cette idee etait dans l'air, apres reflexion Macleod se dit qu'au fond puisque tout le monde est sur ce sujet, peut-etre n'est-il pas sans interet de faire lui aussi un essai dans ce sens. Finalement Macleod propose a ce jeune chomeur medical qu'est Banting un projet qu'il pense pouvoir lui faire realiser pendant cette periode de vacances ou lui meme, Macleod doit aller passer plusieurs mois en Europe. Il lui fournit apres avoir tire a pile ou face entre deux candidate, l'aide d'un jeune etudiant qui n'a pas encore commence sa medecine, Charles Best; d'autre part un local desaffecte dans lequel il pourra faire quelques essais d'ablation du pancreas chez des chiens. Tout cela dans l'esprit de Macleod preparait une experimentation plus elaboree qu'il compte reprendre en octobre a son retour d'Europe avec l'aide de Collip, Professeur a l'Universite d'Alberta qui lui avait demande de venir faire chez lui son annee sabbatique. Tout ceci prend done dans l'esprit de Macleod une certaine cohesion.

Le local prevu va se liberer en mai 1921. Le 14 mai on visite la salle qui est plus un debarras qu'une piece d'experimentation. Il va falloir nettoyer tout cela. Le 16 mai Best passe ses derniers examens et se trouve libre le 17 mai. Avec Banting il se met courageusement au nettoyage du local. On balaye, on gratte les murs, on lave. On lave tenement a grande eau que cela

passe dans la piece en dessous. Le professeur en charge de ces locaux vient immediatement protester si bien qu'on se contentera de nettoyer et de brosser le plancher. Banting a apporte ses propres instruments de chirurgien. Les linges pour les preparations ont ete empruntes et le 18 mai on entreprend la premiere pancreatectomie en presence de Macleod sur une epagneule brune (no 385). L'intervention a ete planifiee en deux temps. La premiere etape se passe assez bien. Elle a dure 80 minutes. La deuxieme qui consistait a enlever le pancreas entierement, presente d'enormes difficultes en ce qui concerne la ligature des vaisseaux si bien qu'un premier chien meurt immediatement apres l'intervention. Un nouveau chien, le numero 386, subit la meme intervention; il meurt le samedi 21 mai. Quatre chiens sont ainsi operes selon une technique que Minkowski et Paulescu realisaient parfaitement mais que Banting ne maitrisait pas. Il n'est done pas surprenant que ces tentatives se soient soldees par quatre morts successives. Saignements, infections se multiplient. Il n'y a plus de chiens. Il faut alors en chercher clandestinement dans les rues de Toronto. Pendant deux mois les essais se pour- suivent sans ordre particulier, sans protocole, sans notes bien tenues avec un nombre considerables de chiens sacrifies. Toutefois peu a peu la technique s'ameliore tant et si bien que certains chi ens survivent quelques jours et qu' au mo ins l'un d' entre eux est encore en vie au moment ou une lettre de Macleod arrive le 30 aout 1921. Macleod est ace moment-la en Ecosse. Il vient de voyager en Europe pendant l'ete et bien entendu il est au courant des publications en particulier de celle de Paulescu puisque d'ailleurs celle-ci va etre citee dans le premier papier qui sera publie plusieurs mois plus tard. Il demande a Banting de modifier son protocole operatoire.

A partir de moment, pour la premiere fois un chien survit suffisamment longtemps. Un extrait est injecte, la glycemie baisse legerement. Malheureusement le chien meurt presque immediatement en hyperthermie. Un deuxieme essai permet d'enregistrer une chute legere de la glycemie mais le chien meurt le lendemain. Un troisieme essai est un peu plus satisfaisant. Le 21 septembre 1921, Macleod revient d'Ecosse. Il reprend les choses en main, discute des techniques. Si bien que quelques experimentations mieux conduites permettent maigre les chocs importants et les hyperthermies d'avoir un certain nombre de resultats positifs, resultats qui semblent suffisants pour etre presentes a un petit groupe de medecins a Toronto. Apres quelques disputes entre Banting, qui avait tres mauvais caractere, et Macleod, la presentation a lieu le 10 novembre a la suite de laquelle, apres une discussion, on decide de mieux cerner le probleme, d'essayer de maintenir en vie un chien plus longtemps et surtout de s'adjoindre l'aide de Collip qui vient d'arriver a Toronto pour son annee sabbatique.

Nous avons affaire avec Collip, a un homme de metier qui sait travailler et qui prepare des extraits pancreatiques actifs a tout coup. La collaboration de Banting et de Collip ne va pas etre facile. D'un cote un

homme brouillon, desireux de pousser son idee mais sachant mal travailler et de l'autre un bon technicien, Collip, qui saisit l'interet de ce travail en depit d'un debut peu prometteur. Macleod a compris lui aussi qu'on etait la sur un sujet tres interessant depuis qu'il a lu l'article de Paulescu. Il s'agit maintenant d'essayer de faire tres rapidement des essais chez l'homme. Une communication prealable est envisagee pour le 30 decembre 1921, un vendredi apres- midi a New Haven ou a lieu une reunion de physiologistes.

Macleod demande a Banting de presenter ce projet. Banting malheureusement a beaucoup de difficultes a s'exprimer si bien que Macleod reprend les differents elements, repond aux questions et aux critiques, ce qui lui a vain de la part de Banting des reproches amers car Banting s'est persuade ace moment-la que Macleod voulait prendre pour lui la paternite d'un travail qu'il estime exclusivement le sien. Or, a New Haven, le Docteur Clowes, qui travaille chez Lilly, est interesse par cette communication et propose son aide pour l'extraction du produit qui semble en effet se montrer de plus en plus efficace.

En janvier 1922, les essais se poursuivent chez le chien avec l'extrait prepare par Collip. On observe meme des hypoglycemies. Banting de plus en plus excite pousse Macleod et Collip a faire des essais chez l'homme. On trouve un volontaire en la personne du jeune Leonard Thomson age de 14 ans. Mais la un curieux episode intervient. Banting se fache avec Collip. Banting veut absolument preparer lui-meme son extrait avec Best et l'injecter a ce jeune garcjon qui est en train de mourir d'un coma diabetique. L'injection a lieu dans l'apres-midi du 11 janvier 1922. Elle est effectuee par Jeffrey qui etait resident en charge de la salle. 15 ml de l'extrait sont injectes—7,5 ml dans chaque fesse. Les resultats avant et le lendemain de l'injection sont les suivants. La glycemie passe de 4,4 g/1 a 3,4 g/1. Mais la glycosurie qui est de 330 g/24 heures (91 g/1 dans 3,1 litres) avant-est de 340 g/24 heures (84 g/1 dans 4,06 litres) le lendemain. La cetonurie n'est pas modifiee. Aucun benefice clinique n'est constate. La seule chose que l'on note est un abees, du aux impuretes de l'extrait qui se developpe au site de l'une des deux injections. II est done evident, que cette premiere injection n'a apporte aucune amelioration. Devant cet echec il n'est done pas question de poursuivre cet essai avec l'extrait de Banting. Pendant ce temps Collip a prepare de son cote un autre extrait pancreatique qui va etre injecte deux jours plus tard et pendant les 11 jour ssuivants au cours desquels la glycosurie va etre pratiquement reduite a o. Il est done evident que l'extrait de Banting mal purifie a ete inefficace mais que l'extrait de Collip a ete tout a fait satisfaisant. On peut noter a ce propos, l'imprecision de l'esprit de Banting, se contentant de relier ses descriptions a des souvenirs et non a des faits.

C' est ainsi que dans le discours de reception pour le Prix Nobel, Banting dit textuellement "que des l'injection de son extrait, la glycemie

baisse et que le sucre disparait des urines". C'est ainsi que l' on raconte l'histoire.

A partir de ce moment en tout cas, les evenements vont s'accelerer. Dans le Journal of Laboratory and Clinical Medicine, parait un article signe de Banting et Best le 22 fevrier 1922, article aux conclusions imprecises dans lequel on retrouve 18 erreurs grossieres entre les tableaux et le texte et qui indiscutablement actuellement ne passerait pas la barriere d'un comite de lecture. Ce qui est tres interessant en tout cas dans ce papier, c'est que Banting et Best citent Paulescu en bibliographie mais en lui faisant dire l'inverse de tout ce qu'il a publie. Cependant, grace a l'efficacite de l'extrait prepare par Collip, non seulement la situation de Leonard Thomson, mais aussi celle d'Elizabeth Hughes, fille d'un Americain repute, puis de Jim Havens, pour ne citer que le plus populaire des sujets abordes, s'ameliorent. Spectaculaire.

La communaute scientifique s'interesse a cette question. Le laboratoire Lilly apporte sa capacite technique. La publicite est faite dans les journaux en particulier (a titre anecdotique sous la plume d'Hemingway). Puis, apres une petite periode d'insecurite, au mois de mars 1922, pendant laquelle Collip a rencontre certains difficultes a preparer son extrait, difficultes rapidement surmontees, tout va aller tres vite. Si bien que le 3 mai a Washington, Macleod sera en mesure de presenter un travail bien structure qui a recueilli, fait rare dans les annales de la physiologie, une ovation enthousiaste et des applaudissements de la salle debout. A noter pour la petite histoire que, a ce congres de Washington, Banting entrainant Best dans son attitude d'opposition, avait refuse de venir, fache contre Macleod, estimant que celui-ci lui volait son travail. Puis c'est l'extension rapide des premieres insulines, l'lsletine de Lilly qui connait un succes croissant. Des dizaines de milliers de diabetiques aux Etats Unis, au Canada, puis bientot a travers le monde, vont etre soignes. Les malades ne mourront plus al ors de comma diabetique. C' est le debut de l'ere moderne de l'insulinotherapie, ouvrant a ce moment le champ a toutes les etudes ulterieures sur le diabete qui aboutissent en 1958 a la connaissance de la formule de l'insuline grace a Sanger et en 1960, aux dosages radio-immunologiques par Berson et Yalow.

Mais l'histoire n'est pas terminee en ce qui concerne cette decouverte. Alors que, indiscutablement Paulescu avait publie un travail demonstratif irreprochable sur le plan experimental, que Collip de son cote, avait reussi a preparer un extrait efficace. 11 est surprenant de voir en 1923, dans la folie du premier enthousiasme, le prix Nobel de Medecine, qui aurait du, en tout logique etre attribue a Minkowski, a Paulescu et eventuellement a Collip, etre finalement donne a Banting et a Macleod. Cette decision a fait I'objet de violentes polemiques au Canada et dans le monde. Macleod a accepte cet honneur sans la moindre reticence alors qu'il connaissait parfaitement le travail de Paulescu. Macleod a ete en tout cas le coordinateur de cet

ensemble d'evenements qui a abouti a l'utilisation chez l'homme d'un extrait efficace. Macleod a partage son prix avec Collip, rendant a ce dernier l'hommage qu'il meritait. Par contre en ce qui concerne Paulescu, une conjuration du silence s'est etablie et malgre les protestations de ce dernier, ni Banting ni Best ni Macleod n'ont jamais voulu reconnaitre ouvertement la priorite indiscutable de sa decouverte. Cette conjuration du silence s'est prolongee pendant des annees malgre les protestations renouvelees de nombreux medecins, en particulier celles de Eric Martin de Geneve et de tous les efforts que le Professeur Pavel de Bucarest, a fait dans les annees '70, au moment du cinquantenaire de la decouverte de l'insuline, pour rehabiliter le travail de son compatriote.

11 est bien certain que lorsqu'une decouverte medicale est dans l'air, il est frequent de voir celle-ci aboutir en meme temps sous des cieux differents et par des savants qui ne se connaissent pas. Mais ici, il est certain que le travail de Paulescu, travail d'une qualite tout a fait remarquable, a ete connu par les auteurs canadiens. Le grand reproche que l'on puisse faire est qu'ils n'ont pas mentionne ou, plus precisement, deforme l'idee de Paulescu. On ne peut que regretter en particulier que Best, qui etait un homme courtois n'ait pas pu au moment du cinquantenaire de l'insuline, alors qu'on le lui demandait, reconnaitre au moins les merites de celui qui avait ouvert la voie.

RESUME

Quand une probleme medicale est etudie intensement par plusieurs equipes dans le monde, il est relativement frequent que la solution soit trouvee simultanement dans plusieurs pays. Toutefois ceci n'est pas exactement ce qui s'est passe pour la decouverte de l'insuline. Maintenant que 75 ans ont etais passe, que les passions sont retombees, if apparait necessaire de reconstituer la chronologie des faits et de mettre, enfin, Paulescu et egalement Collip, a leur juste place, bien avant ceux a qui, un curieux concours de circonstances, a attribue la priorite de cette decouverte fondamentale.

SUMMARY

When a medical problem isintensively studied by many teams in theworld, it is frequent to see the solution found simultaneously in different countries. However that was not exactly the case concerning the extraction of a potent insulin able to cure Diabetes Mellitus. It seems necessary, 75 years later, when passions are quenched, to reconsider the chronology of the history and put Paulescu and also Collip at the right places, before Banting and Best to whom by a curious misinterpretation of facts, was attributed the priority of this fundamental discovery.

L.C. Nwabudike – Lagos, Nigeria

ABSTRACT
The award of a prize is generally a source of honour to the winner and his associates. It may place him on a pedestal and thus make him a potential role model. Consulting a doctor is like visiting a priest for the purposes of confession-the discussion remains secret. It is this responsibility of being entrusted with the lives of others that requires the highest moral standards on the part of the doctor. Thus it should always be possible especially in medicine to correct errors of judgement in the award of prizes especially major prizes so that all prize winners are actually worthy of being our role models and the "end justifies the means" principle does not grow in our profession.

Doctorul ne trezește în mulți imaginea unui profesionist care, cu bogăția sa de cunoștințe și înțelegere, este capabil să amelioreze sau chiar să pună capăt complet suferinței provocate de boală.

În nici o altă profesie individul nu poate pretinde, că are atât de mult acces la intimitatea pacientului – corpul său fizic, precum și suferințele sale cele mai interioare, ca noi. Acest grad de acces este, desigur, necesar procesului de vindecare și impune medicului nevoia de a se ridica la anumite standarde morale proporționale cu acest grad de încredere. Medicul, în acest caz, este ca un preot și tocmai această realizare a adus la diverse coduri de etică în diferite societăți, care sunt menite să indice stilul de viață așteptat al persoanelor încredințate cu cunoștințele lor pentru vindecarea bolnavilor. Jurământul lui Hipocrate spune în parte „***Cu puritate și sfințenie îmi voi trece viața și îmi voi practica arta***". În timp ce jurământul unui medic hindus spune parțial „***Trebuie să fii cast și abstinent, să spui adevărul, să nu mănânci carne, să ai grijă de binele ființelor vii, să te devoți vindecării bolnavilor, chiar dacă viața ta s-ar putea pierde în munca ta***".

Medicii incapabili să se ridice la aceste standarde, nu merg, de obicei, departe în profesie deoarece nu pot menține încrederea pacienților și, fără aceasta, un medic nu este nimic.

În ultima vreme s-au scris lucrări pe tema moralității și eticii în profesia medicală. Un număr mare se referă însă la un alt aspect al profesiei noastre – relația profesională anume dintre medici. Această profesie a crescut pentru că nu numai cei cu cunoștințele au transmis-o generațiilor următoare, ci au căutat și prin cercetare să ne sporească înțelegerea bolii. Generațiile mai în vârstă de doctori au împărtășit cunoștințele și au cooperat la diferite proiecte de cercetare. Această împărtășire deschisă a gândirii, fără teama de plagiat și invidie profesională, a ajutat în trecut să aducă multe descoperiri utile. În zilele noastre, mulți oameni de știință își publică descoperirile în articole după multă muncă secretă, care exclude posibilitatea îmbogățirii lucrărilor proprii prin contribuții ale altora. Toată lumea se teme,

că opera lui (și poate gloria care însoțește uneori lucrări geniale) să-i fie furată.

În 1923, Premiul Nobel pentru fiziologie și medicină a fost acordat Dr. Banting și Dr. Macleod pentru descoperirea insulinei. O lucrare publicată de Banting și Best anunță această descoperire. Totuși, în acest articol atestăm faptul, că una dintre lucrările citate în bibliografie a fost cea a unui alt om de știință N.C. Paulescu, care a anunțat aceeași descoperire cu șapte luni mai devreme! Lucrarea dată este una dintre cele patru (care detaliază experimentele și rezultatele ce au condus la descoperire).

Există și o notă de subsol, care trimite cititorul la un articol pe același subiect, publicat în „*Arh. Int. Physiol.*” (august 1921), și cartea sa „*Traité de Physiologie Medicale*”, publicată în 1920. Aceste concluzii au fost aparent denaturate în lucrarea lui Banting și Best și au fost puse pe seama lipsei de experiență de către Bliss, istoricul medicinei. Ian Murray, care este mai precis în lucrarea sa, presupune că, oamenii de știință canadieni *„...au ajuns la concluzii care sunt practic identice cu cele ale românului*”. El mai afirmă că „*Munca lor poate fi interpretată mai reușit ca o confirmare a constatărilor lui Paulescu*”. Din propria recunoaștere, ideea lucrării lor a fost concepută pentru prima dată de Banting în noiembrie 1920. În același an, Paulescu și-a făcut cunoscute descoperirile în „*Traité de Physiologie Medicale*”.

Ian Murray concluzionează, că interpretarea greșită de către Banting și Best a operei lui Paulescu a fost „*nefericită*”. El este eufemist. S-ar putea să fie înclinat să adopte o viziune mai severă, ținând cont de munca lui Bliss, cu referire specială la evenimentele din jurul „*descoperirii*” insulinei în Canada și la faptul a patru articole pe același subiect scrise de același autor și publicate succesiv în aceeași ediție a unui jurnal, împreună cu notele de subsol, care se referă la alte lucrări pe aceeași temă. Dintre toate acestea canadienii au ales doar una. Eroarea este eschivată de către Best, în parte, într-o scrisoare către prof. Pavel, pentru o slabă cunoaștere a limbii franceze.

Această eroare nu este mai puțin decât o neglijență din partea echipei canadiene în revizuirea „*doar acelor lucrări*”, care i-ar fi putut înștiința în mod clar, că altul a atins deja scopul și care îl urmărea să presupună, că eroarea a fost una inocentă. Lucrând la aceeași ipoteză, ar fi trebuit să apară recunoaşterea, că altul (deși anterior nerecunoscut) a ajuns la acest scop înaintea lor. Se spune că Paulescu le-a scris membrilor echipei canadiene, inclusiv le-a transmis copii ale lucrărilor sale, fără a primi niciun răspuns.

Jurământul medicului (Declarația de la Geneva) cuprinde următoarele: „***Voi exercita profesia cu conștiință și demnitate... Colegii mei vor fi frații mei***”. Recunoașterea că Paulescu a atins, de fapt, scopul descoperirii insulinei înainte ca echipa canadiană să fi luat Premiul Nobel, de care nu i-ar

fi lipsit nici acum (chiar dacă se dovedește jocul greșit), ci i-ar fi ridicat în ochii lumii ca oameni ai demnității și adevărului și Paulescu nu ar fi simțit nevoia să facă această remarcă: „***Înainte de toate acestea, am crezut, am învățat că un om de știință poate lucra în deplină siguranță,*** *deoarece eram convins că datele publicate ar reduce la tăcere orice îndoială, că ar putea fi contestate. Astăzi sunt nevoit să mărturisesc, că am greșit complet în acest sens. Dar mi se pare imposibil să susțin un alt viciu și mai ignobil care este adevăratul furt al lucrării științifice a altuia. Va fi dezastruos dacă această practică necinstită va fi adoptată și în știință, care trebuie să rămână pură și nepătată... ca Adevărul pe care ea îl reprezintă.*

Insist și cer, prin urmare, să se înființeze un tribunal internațional imparțial, care să investigheze frauda științifică similară cu cea care există pentru investigarea fraudelor literare".

Jurământul medicului mai spune, parțial: „***Voi menține prin toate mijloacele în puterea mea onoarea și nobilele tradiții ale profesiei medicale***".

Aceasta ar include, în accepția acestui autor, corectarea erorilor grave din istoria medicinii.

Prof. C.I. TÎrgoviște

BIBLIOGRAFIE (Partea 1-7)

1. Abel J.J. - Crystallization of insulin. Chemistry in relation to biology and medicine with special reference to insulin and other hormones. Science 66:307, 1927.
2. Anderson D., Attrup L., Axelsen N., Riis P. - Scientific dishonesty and good scientific practice. Copenhagen: Danish Medical Research Council, 1992.
3. Angelescu C., Sigarteu Petrina - N.C. Paulescu, omul si opera, Ed. Stiintifica si Enciclopedica, Bucuresti, 1982
4. Allen F.M., Stillman E., Fitz R. - Total Dietary Regulation in the "Treatment of Diabetes," New York, 1919.
5. Bajaj S.J. - Insulin and Metabolism. I vol., 384 pag, Bombay, 1972.
6. Banting F.G., Best C.H. - Pancreatic extracts. J. Lab. Clin. Med. 7: 464-72, 1922.
7. Banting F.G., Best C.H., Collip J.B. - Pancreatic extracts in the treatment of diabetes mellitus. Can. Med. Assoc. J. 12: 141-6, 1922.
8. Banting G.F. and Best H.C. - The internal secretion of the pancreas, J. Lab. Clin. Med., vol. VII, February, 1922.
9. Banting G.F., Best H.C. and Macleod R.J. - The internal secretion of the pancreas. Amer. J.
10. Physiol., 1922, 59, 479 (Proceedings of the American Physiological Society, 34th Annual Meeting).
11. Banting, F.G., Best, C.H., The internal secretions of the pancreas. The paper delivered to the Academy of Medicine, February 7, 1922 (Printed by the Academy, 1922).
12. Banting, F.G., Best, C.H. Pancreatic extracts. J. Lab. Clin. Med. 7:8 (May,): 3-11, 1922.
13. Banting, F.G., Best, C.H. The discovery and preparation ofinsulin. University of Toronto. Med.J. 1:94-98, 1923.
14. Banting, F.G., Best, C.H., Collip GB, Campell, WR and Fiechter, AA. - Pancreatic extracts in the treatment of diabetes mellitus. Canad. Med. Assoc. J. 2 (March):141-146, 1922.
15. Banting, FG, Best, CH, Collip, GB, Campbell, WR, Fletcher, AA, Macleod, JJR, Noble, EC – The effect produced on diabetes by extracts of pancreas. Transactions of the Association of American Physicians. 1-11, 1922.
16. Banting, FG, Best, CH, Collip, GB, Hepburn, J, Macleod, JJR.-The effect produced on the
17. respiratory quotient by injections of insulin. Transactions of the Royal Society of Canada. Section V. 1922.

18. Banting, FG, Best, CH, Collip, GB, Macleod, JJR. (b) The effect of insulin on the excretion of ketone bodies by the diabetic dog. Transactions of the Royal Society of Canada. Section V. 1922.
19. Banting FG, Best CH. Collip, GB, Macleod JJR, Noble, EC. - (a) The effect of insulin on normal
20. rabbits and on the rabbits rendered hyperglycemic in various ways. Transactions ofthe Royal Society of Canada. Section V., 1922.
21. Banting FG, Best CH, Collip GB, Macleod JJR, Noble, EC. - (b) The effect of insulin on the percentage amounts of fat and glycogen in the liver and other organs of diabetic animals. Transactions ofthe Royal Society ofCanada. Section V., 1922.
22. Banting FG, Best CH, CoHip GB, Macleod JJR, Noble. EC. - (c). The effect of pancreatic extract (Insulin) on normal rabbits. Amer. J. Physiol. 62: 1(September, 1922): 62-76, 1922.
23. Banting FG, Best CH, Collip GB, Macleod JJR, Noble EC.-(d). The effects of insulin on experimental hyperglycemia in rabbits. Amer. J. Physiol. 62:3 (November, 1922): 559-89, 1922.
24. Banting FG, Best CH, Macleod JJR. - The internal secretion of pancreas. Amer. J. Physiol., 59 (February, 1922^479. Proceedings of the American Physiological Society., 34th Annual Meeting), 1922.
25. Barbero P.L. et Bruni B. - Storia del trattamento del Diabete, I vol., 292 pag, Edit. Centro di Diabetologia, Karen Bruni Bacher, Torino, 1979.
26. Barron M. - The relationship of the islets of Langerhans to diabetes with special reference to cases with pancreatic lithiasis. Surgery, Gynecology and Obstetrics. XXXI, 5 (November): 437-448, 1920.
27. Bart C. - Paulescu redivivus. Archives Internationales Claude Bernard, Nr.9/Melun, France, 1976.
28. Benedict S.R. - A modification of the Lew-Benedict method for the determination of sugar in the blood. J. Biol. Chem., 34: 203-7, 1918.
29. Benedict F.G., Joslin E.P. - The study of metabolism in severe diabetes. Washington, DC: Carnegie Institution of Washington, 176, 1912.
30. Bernard C. - Du sue pancreatique et de son role dans les phenomenes de la digestion. CR. Soc. Acad. Sci., Paris: 99-119, 1849-1850.
31. Berson S.A., Yalow R.S. - Quantitative aspects of the reaction between insulin and insulin binding antibody. J. Clin. Invest. 38: 1996-2016, 1959.
32. Best CH. - Report of the discovery and the development of the knowledge of the proprieties of insulin. September, 1922. Copies in Feasby papers, Best Papers and Wellcome Collections, 1922.
33. Best C.H. and Macleod J.J.R. - Some chemical reactions of insulin. Journal of Biological Chemistry, LV, 2 Feb. 1923.

34. Best C.H. - Reminiscences of the researches which lead to the discovery of insulin. Canadian Medical Association Journal (Nov.): 398-400, 1940.
35. Best C. H. - The discovery of insulin, in: Proceedings ofthe American DiabeticAssociation, 8593, 1947.
36. Best C. H. - Reminiscences of the discovery of insulin. The first clinical use of insulin, in: Diabetes, 65-67, 1956.
37. Biedel A - The Internal Secretory Organs: Their Physiology and Pathology. London: John Bale Sons & Danielsson Ltd., 1913.
38. Bliss M. - The discovery of insulin. Chicago: University of Chicago Press, 1982.
39. Bliss M. - J.J.R. Macleod and the discovery of insulin. Q. J. Exp. Physiol. 74:87-96, 1989.
40. Bliss M. - The history of diabetes. In "Textbook of Diabets," Eds. Pickup, J.C.and Williams C., Oxford Press, 1993.
41. Bouchardat A. - De la glycosurie ou diabete sucre. Paris, 1875.
42. Campbell W. R. - Paul Langerhans 1847-1888, in: Canadian Medical Association Journal 855856: 1958.
43. Camplin J. M. - On Diabetes and its Successful Treatment. London, 1860.
44. Carmaciu R. - Nicolae C. Paulescu: a professor of physiology for the medicine of the third millennium. Acta Diabetol. Romana. 22:31-32, 1966.
45. Cawley T. - A singular case of diabetes, consisting entirely in the quality of the urine with an inquiry into the different theories of that disease. London, Med. J., 9: 286-308,1788.
46. Chevreuil M.E. - Note sur le sucre de diabete. Ann. Chim., Paris, 95:319,1815.
47. Clowes G.H.A. Jr., George Henry Alexander Clowes (1877-1958). A man of science for all seasons. Journal of Surgical Oncology; 18:197-217,1981.
48. Clough H.D., Murlin J.R. - Relative amounts of insulin obtained by extraction and by perfusion of pancreas. Proc. Soc. Exp. Biol. Med, 20: 417-18,1922-23.
49. Collip J.B. - Internal secretions. Canadian Medical Association Journal (Dec.):1-7, 1916.
50. Collip, GB - Antagonism of the depressor action of small doses of Adrenalin by tissue extracts. Amer. J. Physiol.; 53: 4, 77-82,1920.
51. Collip GB. - Reversal of depression action of small does of Adrenalin. Amer. J. Physiol.; 55:3450-54,1921.
52. Collip J.B. - The history of the discovery of insulin, in: Northwest Medicine; 267-273,1923.

53. Collip J.B. - Delayed manifestation of the physiological effects of insulin following the administration of certain pancreatic extracts. AmericanJournal of Physiology, 63: (Feb.): 391392, 1923.
54. Collip J.B. - The original method as used for the isolation of insulin in semipure form for the treatment of the first clinical cases. The Journal of Biological Chemistry, vol. LV, Baltimore, 55, XI-XLI, 1923.
55. Collip J.B. - The demonstration of a hormone in plant tissue to be known as "glucokinine." Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine 20:321-323,1923.
56. Collip J.B. - Effects of plant extracts on blood sugar. Nature; III: 571,1923.
57. Collip J.B. - The occurrence of ketone bodies in the urine of normal rabbits in a condition of hypoglicaemia following the administration of insulin - Journal of Biological Chemistry; LV, 2 (Feb.), 1923.
58. Collip J.B. - Reminiscences on the discovery of insulin, in: Canadian Medical Association Journal, p.1045,1962.
59. Colwell A. R. - Fifty years of diabetes in perspective, in: Diabetes 599-610,1968.
60. Costache-Gandu R. §i Gandu I. - N.C.Paulescu, adevaratul descoperitor al insulinei merita premiul Nobel. Bantingtiinta §i Tehnica, No 11: 9-11,1971.
61. Craciun E. - Asupra operei Profesorului Paulescu §i asupra Insulinei. Spitalul, Nr. 9, P. 331, Sept. 1943.
62. Cushing H. -The pituitary body and its disorders. Lefincott, 1912.
63. Decourt PH. - La veritable histoire de la decouverte de l'insuline. Diabete et Nutrition, No.85 Pau, France, 1976.
64. Derot M. - La decouverte de l'insuline, in: La Vie Medicale, p. 13-22,1971.
65. De Meyer J. (1909 A). - Contribution A L'Etude De La Pathogenie Diabete Pancreatique. Archive Internationale de Physiologique: 121-180,1909.
66. De Meyer J. (1909 B). - Action de la secretion intene du pancreas sur differents organes et, en particulier, sur la secretion renale, Archivio di Physiologia, 7: 96-99, 1909.
67. Diettrich H.M., von Dorsche H.H. - On the Development of Anatomical Research on the Pancreas from Vesalius to Bichat. In Diabetes. Its Medical and Cultural History. Editor D. von Engelhardt, Ed. Springer-Verlag, Berlin, p.266,1989.
68. Ebstein E. - From the History of Diabetes with Particular Reference to the Pancreas. In Diabetes. Its Medical and Cultural History. Editor D. von Engelhardt, Ed. Springer-Verlag, Berlin, p. 295, 1989.
69. Epstein AA. - An accurate microchemical method of estimating sugar in the blood. J^^A, 63: 1667-8, 1914.

70. Falin 0., Wu H. - A system of blood analysis. J. Biol. Chem., 38: 81-110, 1919.
71. Franco Castro Julio - Cincuantenario de uno de los decubrimientos magistrales del Hombre. Peru Medico, p. 10, Lima, Peru, 1972.
72. Funk C. - Histoire et consequences pratiques de la decouverte des Vitamines.Vigot Freres Edit., Paris, p.73, I vol., 86 pages, 1924.
73. Funk C., Harrow B. (1923), - Insulin: A Cure for Diabetes. Strength (Sept.), 1923.
74. Gibbs C.B.F., Clough H.D., Stone N.C. and Murlin J.R. - The influence of pancreatic extracts upon the carbohydrate metabolism of depancreatised dogs. Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 20: 6768,1922-1923.
75. Gley E. - Recherches sur le function de la glande thyroide. Arch. Physiol., p.322, 1892.
76. Gley E. - Action des extraits de pancreas sclerose sur des chiens diabetiques. Soc. Biol. Compt. Rend., 87 (Dec), 1922.
77. Gomoiu V. - Nicolae Paulescu. Spitalul No. 9, Sept. p. 304, 1943.
78. Gremek M.D. - First Steps in Claude Bernard's Discovery of the Glycogenic Function of the Liver. In Diabetes. Its Medical and Cultural History. Editor D. von Engelhardt, Ed. Springer-Verlag, Berlin, p. 306, 1989.
79. Hagedorn, H.C. - Protamine insulinate. J.Amer.Med.Assoc. 106: 177-180, 1936.
80. Hedon E. - Societe de Biologie, Comptes Rendus, 66: 621-24, 1909.
81. Henderson J.R. - Who discovered insulin? Guy's Hospital Gazette. (June 19), p. 315, 1971.
82. Houssay B.A. - The Discovery of Pancreatic Diabetes. The role of Oscar Minkowski. In Diabetes. Its Medical and Cultural History. Editor D. von Engelhardt, Ed. Springer-Verlag, Berlin, p. 350, 1989.
83. Ionescu V. și Angelescu C. - L'insuline de Banting et Best (1922) et la pancreine de Paulescu (1921). XXIII International Congress of the History of Medicine. London, 2-9 Sept 1972.
84. Ionescu-Tîrgovişte C. - Nicolae Paulescu - Procesul unei mari descoperiri sau cum se poate pierde un premiu Nobel, Al. Flacara; Bucure§ti, p. 55-57, 1982.
85. Ionescu-Tîrgoviște C. Adevarul privind descoperirea insulinei. Infomedica; 9-10:116-117, 1995.
86. Ionescu-Tîrgoviște C. - N.C. Paulescu - The end of a journey which lasted 75 years. Romanian Medical Journal, 1996.
87. Ionescu-Tîrgovişte C. - Editorial: N.C. Paulescu - un precursor al reflexoterapiei, Revista Romana de Acupunctura; 5:1-2, 1996.
88. Ionescu-Tîrgovişte C. - Insulina - descoperirea medicală a secolului aparţine românului N.C. Paulescu. M'u, Editura Geneze, Bucureşti, 1996.

89. Iorga N. - Moartea unui invăţat. Neamul Românesc, 1931.
90. International Diabetes Federation - "Report of the Special Committee set up to present a written summary oi work leading up to the discovery of insulin." News Bull. of the Int. Diab. Fed., p. 29-40, 1971.
91. Jervell J. - Variation in utilization and cost of insulin. IDF Bulletin, 41:12, 1996.
92. Joslin E. - Apollinaire Bouchardat 1806-1886. In Diabetes. Its Medical and Cultural History. Editor D. von Engelhardt, Ed. Springer-Verlag, Berlin, p. 359, 1989.
93. Joslin E.P., Root H., White P. et al - The treatment of diabetes mellitus. 8th ed. Philadelphia: Lea & Febiger, p 312, 1946.
94. Joslin E.P. - The treatment of diabetes, with observations upon the disease based upon one thousand cases. Philadelphia: Lea & Febiger, 1916.
95. Kleiner I. - The disappearance of dextrose from the blood after intravenous injection, Journal of Exp. Med.; 507-533, 1919.
96. Kleiner I. - The action of intravenous injections of pancreas emulsions in experimental diabetes, Journal of Biol. Chem.; 153-170, 1919.
97. Kleiner I., Meltzer S.J. - The influence of depancreatisation upon the state of glycemia following the intravenous injections of dextrose in dogs. Proc. Soc. Exp. Biol. & Med.; 58-59, 1914.
98. Kleiner I., Meltzer S.J. - Retention in the circulation of dextrose in normal and depancreatised animals, and the effect of an intravenous injection of an emulsion of pancreas upon this retention. Nat. Acad. Science; p. 338-341, 1915.
99. Knight B. - This man (NICOLAS PAULESCU) really discovered insulin. General Practitioner; 2 February p. 35, 1979.
100. Korec R. - More comments on "'Who discovered insulin?" in: News in Physiological Sciences; 211-212, 1986.
101. Korec R. - 50th anniversary of discovery and isolation of insulin, Banting, Best and Co Hip 1922, in: Cas. Ces. Lek; 110: 416-418, 1971.
102. Korec R. - The 75th anniversary of insulin discovery: N.C. Paulescu's and F.G. Banting's with C.H. Best and J.B. Collip contribution to insulin discovery. Acta Diabetol. Romana 22: 85-86, 1996.
103. Korec, R. - Contribution of experimental diabetology to justification of intensification of intensified insulin therapy. Acta Diabetol. Romana, 22:86-87, 1925.
104. La Follette MC. - The pathology of research fraud: the history and politics of the US experience. J. Int. Med. 235:129-135, 1994.
105. Laguesse E. - Sur la formation des ilots de Langerhans dans le pancreas. Compt. Rend. Seanc. Mem. Soc. Biol; 45: 819-820, 1893.
106. Laguesse E. - Structure et developpement du pancreas d'apres les travaux recents. J. Anat.; Paris, 30: 591-608,1894.

107. Lancereaux E. - Note et reflexions sur deux cas de diabete sucre avec alteration du pancreas. Bull. Acad. Med. 2-e serie, tom VI, p. 1215, 1877.
108. Lancereaux et Paulescu. - Traite de Medicine, 4 vol., 3870 pag., Paris, Sibiu,1906, 1908, 1912, 1930.
109. Lancereaux E. - Le diabete maigre; ses symptomes, son evolution, son pronostic et son traitement; ses rapports avec les alterations du pancreas.Etude comparative du diabete maigre et du diabete gras. Dans: Lesons de Clinique Medicale, Eds. A. Delahaye, E. Lecrosnier, Paris, pag. 5-16, 1883.
110. Langerhans P. - Beitrage zur mikroskopischen Anatomie der Bauchspeicheldruse. Med. Diss., Berlin, 1869.
111. Lefebvre P. - Insulin 1921-1996. Dialogue. Second Quarter, 1996.
112. Leickert K. - Insulin Precursors - a Historical Sketch. In Diabetes. Its Medical and Cultural History. Edit D. von Engelhardt, Ed. Springer-Verlag, Berlin, p. 397, 1989.
113. Leopold E. J. - Aretaeus the Cappadocian. His contribution to Diabetes Mellitus. In Diabetes. Its Medical and Cultural History. Edit D. von Engelhardt, Ed. Springer-Verlag, Berlin, 1989.
114. Lestradet H. - A propos du cinquantenaire de la decouverte de l'insuline, in Bull. d'Inf de l'Aide aux Jeunes Diabetiques, 16, 1971.
115. Lestradet H. - Historique de la decouverte de l'insuline. Histoire de Sciences Medicales, 27: 18, 1993.
116. Lestradet H. La decouverte de l'insuline. Acta Diabetol. Romana; 22:89-97, 1996.
117. Linder, V. Hypoglykaemie-Agykamie bei Virushepatitis. Munch. Med. Wochschr. 20:855-860, 1975.
118. Lock S. Research misconduct: a brief history and a comparation. J. Int. Med., 235: 123-127, 1994.
119. Luft R. - Vern upptackte insulinet? Svenska Lakartidningen; v. 68, no-44, p. 4997-5004, 1971.
120. Luft R. - Oskar Minkowski: Discovery of the pancreatic origin of diabetes, Diabetologia; 32:399401, 1989.
121. Macleod J.J.R. - Diabetes. Its Pathological Physiology, London& New York, 1913.
122. Macleod J.J.R. - History of the researches leading to the discovery of insulin, Sept. Bull. of the Hist. ofMed., p. 295-312, 1922.
123. Macleod J.J.R. - Methods of study of early diabetes. Canad. Med.Assoc. J. (January):4-6, 1922.
124. Macleod J.J.R. - (a) Pancreatic extracts and diabetes. Canad. Med. Asoe. J. (June): 423-425, 1922.
125. Macleod, J.J.R., Banting F.G., Best C.H., Collip J.B., Noble E.C.. The effects of insulin on experimental hyperglycemia in rabbits. American

Journal of Physiology-Legacy Content 1922; 62(3):559–80. doi: 10.1152/ajplegacy.1922.62.3.559
126. Macleod, J.J.R. - (b) The source of insulin. J. Metab. Res., 2:149-72, 1922.
127. Macleod, J.J.R. - (c) Insulin and diabetes. A general statement of physiological and therapeutic effect of insulin. Br. Med. J.; (November 4), p. 833-35, 1922.
128. Macleod J.J.R - Insulin., Lecture to the Xl-th Int. Physiol. Cong. 24 July 1923, British Med. Jour; (4 August) p. 165, 1923.
129. Macleod J.J.R. - Carbohydrate Metabolism and Insulin. London, New York, Toronto, 1926.
130. Magyar I. - Le cinquantenaire de la decouverte de l'insuline. Therapia Hungarica, nr-4, p. 155,
131. Marble A. - John Rollo. In Diabetes. Its Medical and Cultural History. Editor D. von Engelhardt, Ed. Springer-Verlag, Berlin, 1989.
132. Martin E. - Problemes de priorite dans la decouvert de l'insuline. Schweitz. Med. Wochenschrift; 101, p. 164-167, 1971.
133. Martin E. - Problems of Priority in the Discovery of Insulin. In Diabetes. Its Medical and Cultural History. Edit D. von Engelhardt, Ed. Springer-Verlag, Berlin, p. 420, 1989.
134. Medrzejewski W. - 50-e anniversaire de la decouverte de l'insuljne. Travaux d'initiateur de Nicolae Paulescu, physiologue roumain. Materia Medica Polona; vol.4, fsc.3, p. 152, Warszava,
135. Meng-Hee T, Lefebvre P. - A celebration of better life for millions with diabetes. IDF Bull.; 41:711, 1996.
136. Von Mering J., Minkowski O. - Diabetes Mellitus nach Pankreas exstirpation. Zentralbl. Klin. Med.; 10: 393-4, 1889.
137. Milcu Ș. - Contribuţia Școlii româneşti la dezvoltarea endocrinologiei contemporane. Sănătatea, no. 9, Sept., 1966.
138. Milcu Ș. - Descoperirea insulinei, prioritate românească. Piese contemporane la dosarul ştiinţei. Emisiune Radio. Antena Tineretului,10 Febr. 1972.
139. Milcu Ș., Pavel I., Rusescu A. - Descoperirea Insulinei. Emisiune TV. Documentar realizat de Constanţa Stanciulescu. Universitatea TV-Știinţa, 17 Aug 1972.
140. Mincu I., Ionescu-Tîrgovişte C. - Echilibrul acido-bazic. Editura Șiinţifică şi Enciclopedică, Bucureşti, 1978.
141. Mincu I. - Memorialul Paulescu, Primul Congres National de Diabet, Nutriţie şi Boli Metabolice, Bucureşti, mai 1980.
142. Mincu I., Ionescu-Tîrgovişte C. - Imaginea distorsionată a contribuţiei lui Paulescu în descoperirea insulinei din lucrarea lui M. Bliss 'The Discovery of Insulin,' 22:113-115, 1996.

143. M.N.T. WORLD-SERVICE - The credit for insulin should have been shared. Medical News Tribune; vol. 3, no. 38, Sept., 1971.
144. Murlin R.J. - Properties and methods of preparation of the anti-diabetic substance (glucopyron) generated by the pancreas. Soc. Exp. Biol. and Med. 1922-1923.
145. Murlin R.J. et al. - Extraits aqueux du pancreas. Influence du metabolisme des hydrates de carbone sur les animaux depancreatises, The Journal of Biological Chemistry; v.LV I, May, p.253, 1923.
146. Murlin R.J., Kramer B. - A quest for the anti-diabetic hormone, 1913-1916, in: Journal of the History of Medicine; 11 p. 288-298, 1956.
147. Murlin J.R., Kramer B. - The influence of pancreatic and duodenal extracts on the glycosuria and the respiratory metabolism of depancreatised dogs. Soc. Exp. Biol. Med. p. 171-173, 1912.
148. Murlin J.R., Kramer B. - Pancreatic Diabetes in the Dog. J. Biol. Chem., p.481-538, 1916.
149. Murlin J.R., Kramer B., Sweet J.E. - Pancreatic Diabetes in the Dog. The Influence of Pancreatic Extracts without the Aid of Alkali upon the Metabolism of the Depancreatised Animals. Jou. Metabolic Research, p. 19-27, 1922.
150. Murlin W. R. - History of insulin, in: Annals of Internal Medicine; 76 p. 330, 1972.
151. Murray I. - Insulin: Credit for its Isolation. British Medical Journal; 13 Sept. p. 651, 1969.
152. Murray I. - The Search for Insulin. Scot. Med. J.; 14, 286, 1969.
153. Murray I. - Paulescu and the Isolation of insulin. Journal of the History of Medicine and Allied Sciences; vol. XXVI, nr.2, Apr. p.150, New-York, 1971.
154. Muller R.F.G. - The Urinary Flux of the Ancient Indians. In Diabetes. Its Medical and Cultural History. Editor D. von Engelhardt, Ed. Springer-Verlag, Berlin, 1989.
155. NOBEL Foundation - Nobel, The Man and His Prizes. Stockholm, 1950, New York 1972.
156. von Noorden C.H. - New Aspects of Diabetes: Pathology and Treatment. New York, 1912.
157. Nwabudike L, Ionescu-Tîrgovişte C. - Hwo really discovered insulin? Romanian J. Med., (in press), 1996.
158. Opie E. - On the relation of the chronic interstitial pancreatitis to the islands of Langerhans and to diabetes mellitus. J. Exp. Med.; 419:397-428, 1900.
159. Opie E. L. - Disease of the Pancreas. Philadelphia, 1910.
160. Parhon C. et Goldstein M. - Les secretions internes. I vol., 810 pag., Maloine Edit., Paris, 1909.

161. Paulescu C.N. - L'Hypophyse du Cerveau. I vol, 146 pag., Vigot Edit., Paris, 1908.
162. Paulescu N.C. - Sur la formation du glycogene dans le foie, par suite d'injections de divers sucres, dans la veine porte. Annales de Biologie; Paris, V. I, p. 228, 1911.
163. Paulescu N.C. - Sur la formation du glycogene dans le foie, par suite d'injections de divers sucres, dans la veine porte. C. R. de la Soc. de Biologie; Paris, 1911.
164. Paulescu N.C. - Originile glicogenului. Rev. Ştiinţelor Medicale; Bucureşti, 1913.
165. Paulescu N.C. - Origines du glycogene. C.R Soc. de Biologie; Paris, 1913.
166. Paulescu N.C. - Distribution du glycogene dans la foie des chiens inanities et des chiens alimentes. Revista Ştiinţelor Medicale; Bucureşti, p. 406, 1913.
167. Paulescu N.C. - Distribution du glycogene dans la foie. Revista Ştiinţelor Medicale; Bucureşti, p. 397, 1913.
168. Paulescu N.C. - Origines du glycogene. (Methode operatoire). Revista Ştiinţelor Medicale; Bucureşti, p. 617, 1913.
169. Paulescu N.C. - Origines du glycogene. (Hydrates de carbone). Revista Ştiinţelor Medicale; Bucureşti, p. 698, 1913.
170. Paulescu N.C. - Origines du glycogene. (Hydrates de carbone). C.R. Soc. Biologie; Paris, 1913.
171. Paulescu N.C. - Origines du glycogene. (Substances albuminoides). Revista Ştiinţelor Medicale; Bucureşti, p. 840, 1913.
172. Paulescu N.C. - Origines du glycogene. (Substances albuminoides). C.R. Soc. Biologie; Paris, 1913.
173. Paulescu N.C. - Origines du glycogene. (Substances grasses). Revista Ştiinţelor Medicale; Bucureşti, p. 923, 1913.
174. Paulescu N.C. - Origines du glycogene. (Substances grasses). C.R. Soc. Biologie, Paris, 1913.
175. Paulescu N.C. - Origines du glycogene. (Acides gras, Glycerine, Alcool Aethylique). Revista Ştiinţelor Medicale; Bucureşti; p. 935, 1913.
176. Paulescu N.C. - Origines du glycogene. (Acides gras, Glycerine, Alcool Aethylique); C.R. Soc. Biologie, Paris, 1913.
177. Paulescu N., Mihailescu C. - Cercetări experimentale asupra patogeniei diabetului; Glicogenul în diabetul florizinic. C.R. Soc. Biol., 1919.
178. Paulescu N., Mihaliesco C. - Le glycogene dans le diabete phlorizinique. C.R. Soc. Biol; 1920.
179. Paulescu N.C. - Le glycogene dans le diabete par extirpation du pancreas. C.R. Soc. Biol.; 1920.

180. Paulescu C.N. -Traite de Physiologie Medicale, 3 vol., 2110 p., Bucarest, 1919-1921.
181. Paulescu C.N. - Action de l'extrait pancreatique injecte dans le sang chez un animal diabetique. C.R. Soc. Biologie; No.27, 23 julliet 1921.
182. Paulescu C.N. - Action de l'extrait pancreatique injecte dans le sang chez un animal normal. C.R. Soc. Biologie; No.27, 23 julliet 1921.
183. Paulescu C.N. - Influence de la quantite de pancreas employee pour preparer l'extrait injecte dans le sang chez un animal diabetique. C.R. Soc. Biologie; No.27, 23 julliet 1921.
184. Paulescu C.N. - Influence du laps de temps ecoule depuis l'injection intraveineuse de l'extrait pancreatique chez un animal diabetique. C.R. Soc. Biologie, No.27, 23 julliet 1921.
185. Paulescu C.N. - Recherches sur le role du pancreas dans l'assimilation nutritive. Archives Intemationales de Physiologie, tom 7, Fascicule I: 85-109,31Aout 1921.
186. Paulescu C.N. - La Pancreine et le procede de sa fabrication. Brevet d'Invention No. 6254. Ministere de l'Industrie et du Commerce de Roumanie, 10 Avril, 1922.
187. Paulescu C.N. - Quelques reactions chimiques et physiques, apliquees al'extrait aqueux du pancreas pour le debarasser des substances proteiques enexces. Archives Internationales de Physiologie; 31 Mai 1923.
188. Paulescu C.N. - Divers procedes pour introduire l'extrait pancreatique dans l'organisme d'un animal diabetique. Archives Internationales de Physiologie; 10 Aout 1923.
189. Paulescu C. N. - Le traitement du Diabete. Documents qui etablissent lapriorite. Communication faite le 27 Dec. 1923 a la Soc. de Biologie du Bucarest, 1923.
190. Paulescu C. N. - Recherches experimentales sur diabete l'action des extraits pancreatiques dans les phenomenes du diabete chez les animaux. Bulletin de la Soc. Medicale des Hopitaux de Paris, 14 Mars 1924.
191. Paulescu - C. N. - Traitement du Diabete. La Prese Medicale, No.19, Mars1924.
192. Paulescu N.C. Curs de physiologie umană. Bucureşti, 384, 1907.
193. Paulescu N.C. Definition de la physiologie. Paris, 1901, 17. Extract du Journal de Med. Interne. Paris, 15 Julliet, 1901.
194. Paulescu N.C. - Recherche sur le role du pancreas dans l'assimilation nutritive. Liege, Arch. Int. Physiol 7: 85-109, 1921.
195. Paulescu N.C. - Divers procedes pour introduire l'extrait pancreatique dans l'organisme d'un animal diabetique.Arch. Int. de Physiol., Liege, p. 215-238, 1923.

196. Paulescu N.C. - Quelques reactions chimiques et physiques, appliquees a1'extrait aqueux du pancreas, pour le debarrasser des substances proteique enexces. Arch. Int. de Physiol., Liege, p. 71-86, 1923.
197. Paulescu N.C. -Traitement du Diabete. Paris, Masson, p. 15,1924.
198. Paulescu N.C. -Tratamentul diabetului. (Documente ce stabilesc prioritatea), Bucureşti, p. 7, 1924. PAPYRUS EBERS - (cca. 1500 BC.) Berlin 1890, London, 1937.
199. Pavel I. - Le cinquantenaire de la decouverte de l'insuline. La priorite de cette decouverte. Le Diabete, Juillet Paris, 1970.
200. Pavel I. et Sdrobici D. - Le cinquantenaire de la decouverte de l'insuline. N.Paulescu. Journees de Diabetologie, Hotel-Dieu, 1971, Paris, Flammarion Edit., p.7-11, 1971.
201. Pavel I. Insuline. Priorite de Paulescu. Medicine et Hygiene; Geneve, vol. 29, nr. 966, p.953, 1971.
202. Pavel I. et Sdrobici D. - Le 50-e anniversaire de la decouverte de l'insuline: priorite de N. Paulescu. Conferenza di apertura. II Symposium Sardegna di Medicina e Chirurgia. La maddalena (Sassari) Italia, 3 Sept. 1971.
203. Pavel I. et Sdrobici D. - O pagină din istoria Medicinii. N.Paulescu descoperitor al insulinei. Cincantenarul descoperirii acestui hormon. Medicina Internă, No.H, Nov. 1972.
204. Pavel I., Bonaparte H. and Sdrobici D. - The role of Paulescu in the discovery of lnsulin. Israel Journal of Medical Sciences, vol.8, nr.3, March p-488, 1971.
205. Pavel I. - Comments on the report of the special commission of Buenos-Aires- (I.D.F.) on summary work leading up to the discovery of insulin. News Bulletin; vol. XVII, no. 2, July, p. 74, 1971.
206. Pavel I. - To the Publisher of Acta Diabetologica Latina. Acta Diabetologica Latina, vol.IX, no. I, p. 217, 1972.
207. Pavel I. - The priority of N.C. Paulescu in the discovery of insulin, I vol., 252 pag., Edit. Academiei, București, 1976.
208. Pavel I. - Corespondenţa în sprijinul priorităţii lui Paulescu în descoperirea insulinei. Ed. Academiei, București, 1986.
209. Petrescu C. -Doctorul. Universul Literar, nr.9, 26 febr.1928.
210. Pieptea R. - Ion Pavel, omul şi opera. Ed. Omnia Film, Bucureşti, 1994.
211. Porep R. - The Priority Dispute between Claude Bernard and Victor Hensen about the Discovery of Glycogen. In Diabetes. Its Medical and Cultural History. Editor D. von Engelhardt, Ed. Springer-Verlag, Berlin, p. 320,1989.
212. Pratt J.H. - On the History of the Discovery of Insulin. In Diabetes. Its Medical and Cultural History. Edit D. von Engelhardt, Ed. Springer-Verlag, Berlin, p. 411, 1989.

213. Racker E. - A view of misconduct in science. Nature; 339: 91-93, 1989.
214. Rennie J., Fraser T. - The Islets of Langerhans in Relation to Diabetes. Bio. Jour. II, p. 7-19, 1907.
215. Rentchnick P. - Best, le inconnu, - Paulescu l'oublie. Medecine et Hygiene, vol. 29, nr. 966, p. 956, Geneve,1971. REPORT OF THE SPECIAL COMMITEE set up to present a written summary of work leading up to the discovery of insulin. News Bulletin; I.D.F., vol. XVI, no. 2, July p. 29, 1971.
216. Riis P.- Prevention and management of fraud - in theory. J. Int. Med. 235: 107-113, 1994.
217. Roberts Frangcon - Insulin. Letter. Brit.Med. Jou., 16 Dec. p. 1193-1194, 1922.
218. Rodriguez-Mifion - Anecdotario del descubrimiento. Noticias Medicas, 8 Avr. p. 16, Madrid,
219. Rodriguez-Minon - El descubrimiento de la insulina. Tribuna Medica, IX, Nr. 426, Madrid,
220. Rollo J. - An account of two cases of the diabetes mellitus, with remarks as they arose during the progress of the cure. London: Dilly, 1797.
221. Rusescu A. şi Angelescu C. – Prof. Nicolae C. Paulescu, I vol., 122 pag., Bucureşti, 1970.
222. Sanger F. Chemistry of insulin: determination of the structure of insulin opens the way to greater understanding of life process. Science; 129: 1340-1344, 1959.
223. Sanger F. Chemistry of insulin. Science; 129: 1340-44, 1959.
224. Schadewaldt H. - Geschichte des Diabetes Mellitus. I vol., 192 pag., Springer-Verlag, Berlin-Heidelberg-New York, 1975.
225. Schadewaldt H. - The History of Diabetes Mellitus. In Diabetes. Its Medical and Cultural History. Edit D. von Engelhardt, Ed. Springer-Verlag, Berlin, 1989.
226. Sharpey-Shafer E.A. - The endocrine organs, Longmans, Green & Co edit., London, 1916.
227. Schumacher J., Schumacher H. - Then and Now: 100 Years of Diabetes Mellitus. In Diabetes. Its Medical and Cultural History. Editor D. von Engelhardt, Ed. Springer-Verlag, Berlin, 1989.
228. Scott E.L. - On the Influence of Intravenous Injections of an Extract of the Pancreas on Experimental Pancreatic Diabetes. Amer. Jour. Of Physiol, p.306, 1912.
229. Scott E.L. - The relation of pancreatic extract to the sugar of the blood. Soc. Exp. Bio. and Med.; p. 101-103,1912-1913.

230. Scott E.L. - Priority in Discovery of a Substance Derived from the Pancreas, Active in Carbohydrate Metabolism. Jou. Amer. Med. Ass.; p. 1303-1304, 1923.
231. Sordelli A. et Lewis T. J. - Insulina. Buenos-Aires, I vol., p.7, 21 și 72, 1924.
232. Tattersall, R.B. - A force of magical activity: The introduction of insulin treatment in Britain 1922-1926. Diab. Med., 12:739-755, 1955
233. Tattersall R.B. - Pancreatic organoteherapy for diabetes 1889-1921. Med. Hist. 39:277-316, 1995.
234. Tattersall, R.B. - Seventy-five years of insulin therapy. IDF Bull. 41:12-15, 1996.
235. Tredelenburg P. - Die Hormone, ihre Physiologie und Pharmakologie. Zweiter Band, Verlag
236. Iulius Springer, Berlin, I vol., p. 298-300, 1934.
237. Trifu V. - Dr. N.C.Paulescu. Necrolog. România Medicală, IX Nr. 15-16, 1-15 Aug. p. 214, 1931.
238. Trifu D.V. - Profesorul Paulescu. 1869-1931, Bucureşti, 1944.
239. Variot G. - Recherches experimentales sur l'action des extraits pancreatiques dans les phenomenes du diabete chez les animaux, par Mr.Paulescu. Bulletin de la Societe Medicale des Hopitaux de Paris; 14 Mars 3-e serie, XLVIII, p. 329, 1924.
240. Willis T. - Pharmaceutica rationalis sive diatriba de medicamentorum operationibus in humano corpore. 2 vols., London, 5: 1674
241. Wolff G. - Paul Langerhans - of Islets and Islands. In Diabetes. Its Medical and Cultural History. Editor D. von Engelhardt, Ed. Springer-Verlag, Berlin, p. 336, 1989.
242. Young G.F. - Message from the President of the International Diabetes Federation. News Bulletin I.D.F., vol. XVI, Nr. 2, p. 3, July 197
243. Zarafu G. si Craciun V. - Cincinat Pavelescu. Versuri, Epigrame, Amintiri, Corespondenţe I vol., 550 p., Ed. Minerva, Bucureşti, 1972.
244. Zeulzer G.L. - Experimentell Untersuchungen Uber den Diabetes. Berliner Klin. Woch., p. 475, 1907.
245. Zeulzer G.L. - Uber Versuche Einer Specifischen Fermenttherapie des Diabetes. Zeit. fur exp. path. und ther., p. 307, 1908.
246. Zeulzer G.L., Dohm M., Marxer A. - Neue Untersuchungen Uber den Experimentellen Diabetes. Deutsch Med. Woch., p. 307, 1908.
247. Zimmermann O.C. - The First Description of the Symptoms of Experimental Pancreatic Diabetes by the Swiss Johann Conrad Brunner (1653-1727). In Diabetes. Its Medical and Cultural History. Editor D. von Engelhardt, Ed. Springer-Verlag, Berlin, 1989.

Universitatea de Stat Saint-Petersburg

L.P. Ciurilov, A.E. Korovin, V.I. Mihailov, M.S. Nakhmanson, Y.I. Stroev, V.J. Utekhin

PARTEA A OPTA
EPOCA DE ARGINT A DIABETOLOGIEI RUSE: L.V. SOBOLEV – PRECURSORII ȘI SUCCESORII SĂI

Capitolul 31.

Ce reprezintă „Epoca de Argint”?

Introducere.

La finele secolului al XIX-lea - începutul secolului al XX-lea, civilizația rusă intra în faza de dezvoltare akmatică. Din punct de vedere al culturologiei, această perioadă este definită ca fiind arheo-modernă, când societatea rusă era reformată și modernizată, păstrând multe arhetipuri culturale din trecutul pre-reformei. A fost o perioadă de progres rapid și inovații de avangardă în Rusia și nu numai în arta autohtonă, adesea asociată în primul rând cu conceptul de „Epocă de Argint” datorită faimei mondiale a figurilor de vârf ale muzicii, baletului, clasicilor ruși – (inovatori ai picturii, teatrului și literaturii), ci și în știință și tehnologie [1].

Epoca de Argint este renumită în întreaga lume grație multor oameni de știință și ingineri ruși, începând cu laureații Nobel P. Pavlov (1849-1936) și I.I. Mechnikov (1845-1916), printr-o galerie de inventatori autohtoni, care tocmai în acești ani au oferit lumii un bec electric cu incandescență (A.N. Lodygin 1872), sudarea electrică (N.N. Bernados 1881), un tractor cu șenile (F.A. Blinov, 1888), bateria solară (A.G. Stoletov, 1888), cracarea petrolului (V.G. Shukhov, 1891), radioul (A.S. Popov, 1895), televizorul (B.L. Rosing și V.K. Zvorykin, 1907-1911), primele avioane (A.F. Mozhaisky, 1885; I.I.Sik. 1911), stingătorul cu spumă (A.G. Lavrent'ev 1904), electromobilul (I.V. Romanov 1899), fotocolorul (S.M. Prokudin-Gorsky 1902), cromatografia (M.S. Ţvet 1903) și multe alte inovații care au format noi stereotipuri de viaţă ale societăţii în întregime.

Toți ei erau reprezentanți ai mai multor popoare din întreg Imperiul Rus. Mișcarea pasionară a acelei epoci a condus la trei revoluții. În cele din urmă, Primul Război Mondial și Războiul Civil din Rusia au redirecționat ascensiunea gândirii autohtone, au distrus Imperiul Rus și au dat naștere Republicilor Sovietice. Pentru mulți intelectuali creativi, acest eveniment a fost o dramă atât personală, cât și o pierdere în istorie și, uneori, Occidentul le cunoaște doar numele de familie, dacă își mai amintesc de ei și de contribuțiile majore în cultura Europeană și Universală. În același timp, aceste personalități au contribuit în mai multe domenii, inclusiv în medicină [1]. Capitolul dat are ca scop umplerea golurilor și restabilirea justiției istorice, în special, în domeniul diabetologiei, unde autorii autohtoni au avut o contribuție esențială în stadiul incipient al formării mai multor domenii științifico-medicale.

Capitolul 32.

Circumstanțele în care s-au făcut marile descoperiri

Istoriografia bolșevică și scrierile rusofobilor au format cititorului o imagine falsă a Rusiei de la începutul secolului al XX-lea ca o „închisoare a popoarelor” de un „despotism feroce”, care nu corespunde deloc adevărului istoric.

Progresul științific și tehnic semnificativ, precum și moștenirea culturală și umanitară unică creată de poporul Rusiei în această perioadă relativ scurtă, au fost în primul rând urmarea reformelor de succes în domeniul educației, sănătății și autonomiei locale efectuate după 1861.

Să vedem unde și cum se formau medicii ruși la începutul secolului trecut.

Până în 1913, în țară funcționau 11 universități imperiale, cea mai veche instituție de învățământ medical superior din Rusia fiind Academia Imperială de Medicină Militară (IMMA) și primul din Europa Institut Medical pentru Femei, inaugurat la Sankt-Petersburg sub patronajul familiei Nobel (care s-a aflat o perioadă îndelungată în Rusia). În același timp, cea mai veche universitate din Sankt-Petersburg (fondată în 1724) devenise la momentul respectiv cea mai mare universitate clasică din Europa, iar autoritatea IMMA ca unul dintre liderii mondiali în domeniul instruirii medicale era cu atât mai mare, cu cât Alfred Nobel (1833-1896), care și-a petrecut adolescența și tinerețea la Sankt Petersburg și a studiat chimia la profesorul acestei academii Nikolai Nikolaevici Zinin (1812-1880), ce i-a determinat în mare măsură viziunea științifică asupra lumii, a inițiat posibilitatea de a acorda premii în numele său, inclusiv în fiziologie și medicină la Institutul Karolinska din Suedia împreună cu Consiliul Științific al IMMA din Sankt Petersburg. Apropo, biblioteca științifică medicală a IMMA la acea vreme a fost și a rămas mult timp cel mai mare centru de informatică medicală stocată din întreaga lume [2].

Numărul studenților din țară în primii 40 de ani de reforme (1861-1900) crescuse de 3,6 ori, iar peste 45% dintre aceștia studiau medicina [3].

Pentru a fi admiși la universitate fără examene, un tânăr trebuia să absolve un gimnaziu clasic. Gimnaziile clasice rusești, mai ales după reformele învățământului din 1871, au asigurat un nivel foarte înalt și fundamental al pregătirii ca centru al învățământului de cultură generală. Se estimează, că în diferiți ani și în diferite țări mai mult de 40 de oameni de știință și scriitori, care s-au format la aceste gimnazii au devenit mai apoi laureați ai Premiului Nobel. Diploma gimnaziului rusesc (ca și diploma universitară) era valabil omologată în Germania și în mai multe alte țări. Dacă solicitantul absolvea o instituție preuniversitară de un alt tip, el era

promovat și admis la cursul gimnazial de științe și la cursuri de limbă latină [4].

Orice absolvent al facultății de medicină al oricărei Universități Imperiale sau din IMMA, care absolvea cursul complet cu excelență, avea dreptul la un stagiu de doi ani în străinătate, pe cont public, cu efectuarea și publicarea obligatorie a lucrărilor științifice. Prin urmare, pentru mulți tineri medici (nu doar pentru puținii care obțineau bursa!), munca și studiile postuniversitare în cele mai bune universități și clinici din Germania și Franța erau accesibile. Dacă absolventul nu era un student excelent, chiar și atunci el avea dreptul la un astfel de stagiu pe cont propriu (acest lucru nu era interzis nici măcar medicilor militari în exercițiu în perioada vacanței). Pentru ei, nu existau pașaport și viză, nici sancțiuni sau, în sfârșit, obstacole economice - pentru că majoritatea covârșitoare a medicilor erau oameni înstăriți. Nu existau nici bariere lingvistice. În Imperiul Rus în 1913, din 161 de milioane de oameni, aproximativ 19% aparțineau grupurilor etnice europene de credință catolică și luterană [5].

În familiile nobile, din copilărie, viitorii medici erau crescuți și educați de un tutore german sau de o bonă franceză, iar poziția de guvernantă într-o familie rusă era atât de atractivă, încât multe tinere britanice, cum a fost fiica fondatorului logicii matematice Ethel-Lillian Voynich (1864-1960), și-a început activitatea de muncă departe de patrie cu acest serviciu, așa cum astăzi tinerele filipineze merg la muncă ca baby sitter în Hong Kong și Er-Riad [6]. Viitorii medici atingeau perfecțiunea la limbi străine în gimnaziul clasic și plecau liber în Europa - salariul anual al unui profesor începător la gimnaziul din capitala imperială în 1913 era de 14 ori mai mare decât costul unui tur în Germania; pentru un profesor universitar salariu integru, era de aproximativ 3,5 ori mai mare decât al unui muncitor calificat, așa încât intelectualii, aproape fără excepție, călătoreau mult, nu doar în interes de serviciu, ci și în vacanțe [7-8].

O asemenea generozitate a statului în raport cu personalul medical și din cercetare ca și deschiderea internațională absolută a Rusiei cu cele mai largi contacte ale medicilor autohtoni și străini au dat roade: în primii 8 ani de acordare a Premiilor Nobel pentru medicină, rușii au luat acest premiu la 58 (!) nominalizări pentru el [9].

Deși se alocau doar 3,6% din produsul intern brut nevoilor de îngrijire a sănătății, de exemplu, în 1913 [10], sistemul zemstvo (autoguvernarea deputaților aleși de curia imobiliară) a finanțat cu generozitate asistența medicală: în deceniul I al secolului al XX-lea cu 26-29% din cheltuielile zemstvo, iar în regiunile cele mai „generoase” (proviniile Penza și Tambov, districtul Livensk din provincia Oryol) - până la 40% (recordul întregului imperiu rus fiind de 54%) [11] . Nu există acum astfel de indicatori nici în Rusia, Statele Unite sau Uniunea Europeană. Țarul nu punea impozit local pe bunuri imobiliare pentru trezoreria centrală, acesta din urmă rămânând sub

autonomia locală. Iar aleşii, reprezentaţi în zemstvo, și, mai ales, în zemstvo de gubernie, în care intrau câteva județe erau multe persoane din oamenii de rând cu orientări sociale de stânga, care înțelegeau prea bine pentru ce era necesar să se aloce banii. Se direcționau sume uriașe pentru dezvoltarea medicinii, și în primul rând a medicinii sociale.

În 1912, numai zemstvele din toate regiunile și orașele Imperiului au alocat un total de 64,8 milioane de ruble țariste în aur (echivalentul a peste 192,5 miliarde de ruble rusești la cursul valutar actual) pentru sănătate, ceea ce ar fi fost suficient la acel moment de a construi o cale ferată de la Sankt-Petersburg la Irkutsk (Siberia) cu toată infrastructura (o distanță de 5701 km) [12-13].

Ca urmare, salariul unui medic de provincie din Rusia era mai mare decât venitul mediu al medicilor privați din Berlin sau Viena. Deci, nu era o problemă de ieșire a lor din țară, dimpotrivă, a existat o migrare a cadrelor medicale din Europa în Rusia [13-14]. Muncitorul rus la acea vreme avea un salariu mediu de aproximativ 300 de ruble anual, iar medicul de familie de aproximativ 1350. În ce privește cursul de schimb al aurului, salariul unui medic zemstvo în 1912 corespundea cu salariul unui medic de astăzi de 386.500 de ruble lunar cu cele mai mici impozite dintre toate țările dezvoltate [13-15]. Este destul de explicabilă atractivitatea în sectorul de asistență medicală primară - a existat o competiție mare pentru locurile vacante de medic zemstvo pretutindeni, în multe regiuni existau zeci de solicitanți-candidați pentru un loc vacant [2, 12].

La fel şi pacienţii aveau mari privilegii și dispense. În sistemul de sănătate pentru țărani până în 1903, nu numai asistența medicală, ci și medicamentele erau gratuite, iar în spitalele de circumscripţie din orașe se percepeau taxe doar de la pacienţii din alte județe și care erau foarte mici. În plus, sistemul zemstvo de management medical nu era birocratic, dimpotrivă el era autodirijat de medici. În țară nu a existat un minister central al sănătății, iar medicii zemstvo își alegeau delegați la congresele periodice (la fiecare 2 ani) și de urgență (în caz de epidemii), care puneau în dezbateri starea sănătății publice în țară și adoptau recomandări colegiale obligatorii locale (după aprobarea de către Consiliul Medical al Ministerului Afacerilor Interne), ceea ce, însă, din cauza preferințelor de stânga – orientare socială a majorităţii populaţiei nu s-a realizat la timpul dat [11-13].

Construcţia spitalelor, în special a spitalelor de circumscripţie locale și a punctelor paramedicale din mediul rural, decurgea rapid. De la indicatorii catastrofali ai sănătății publice, care au existat până la mijlocul secolului al XIX-lea, când asistența medicală de înaltă calitate era disponibilă doar pentru partea înstărită a locuitorilor urbani și pentru militari, un imens salt progresiv a fost înregistrat doar într-o jumătate de secol, cu o scădere semnificativă a mortalității și morbidității,cu o îmbunătățire a indicatorilor demografici, crearea unuia din cel mai bun în lume (conform experților de la

Expoziția de Igienă din 1911 de la Dresda și a Ligii Națiunilor din 1934) sistem de medicină socială. În cea mai mare țară din lume din teritoriile în care existau zemstve, nici un subiect nu locuia la o distanță mai mare de 17 verste (20 km) (!) de un medic de zemstvo. Cheltuielile pe cap de locuitor pentru îngrijirea sănătății crescuseră de 14 ori în 40 de ani, ceea ce nu se mai întâmplase niciodată în vremurile noi în nicio țară din lume [11-12]. În Rusia modernă numărul de spitale şi unităţile felcer-obstetricale cu acces liber la asistență medicală sunt în continuă scădere, observându-se un fenomen diametral opus, iar această tendință ne duce la nivelul medicinii naționale chiar sub anul 1913! (un an de referinţă în statisticele oficiale sovietice) [10].

În asemenea condiții, un medic format și cu experiență din Rusia imperială putea și chiar era obligat să îmbine activitățile terapeutice și preventive cu cercetarea sanitar-statistică, demografică și de altă natură științifico-creativă. Mulți medici zemstvo (V.O. Portugalov, N.A. Chernogubov, I.I. Molleson, I.V.Davydovsky, V.F. Voino-Yasenetsky, V.P. Obraztsov) - au lăsat o amprentă adâncă în medicină și au făcut descoperiri științifice, în timp ce alții - M.A. Bulgakov, V.V. Veresaev (Smidovich), A.P. Cehov - au devenit scriitori cu renume mondial, în plus, au creat lucrări clasice intrate în circuitul de valori al literaturii universale. [13-14].

Deci, investind masiv în educație, știință și asistență medicală și asigurând deschiderea contactelor libere internaționale, autoguvernarea competentă a medicinii a creat condiții extrem de favorabile pentru remunerarea medicilor și a oamenilor de știință. Rusia imperială a format un mediu, în care progresul științei medicale avansa într-un ritm foarte rapid. Destinele celor mai mari cercetători ruși în diabetologie și endocrinologie, despre care vom vorbi în cele ce urmează, au fost și ele tipice pentru vremea lor.

Capitolul 33.

Leonid Vasilievich Sobolev: un geniu neapreciat

Leonid Vasilievici Sobolev (1879-1919) a fost, fără îndoială, un produs al Epocii de Argint. Dar ca toți oameni talentați, luminați de scânteia lui Dumnezeu, era o persoană modestă și rezervaăt. Motivul posibil a fost și o boală autoimună severă şi incurabilă a sistemului nervos central - scleroza multiplă, care a apărut încă în tinerețe. Despre L.V. Sobolev se cunosc puține lucruri. Într-un mod ciudat, el aproape că a dispărut din lista marilor oameni de știință ruși. Nu s-au scris cărți, nu s-au turnat filme despre el, și nu există nici universități care să-i poarte numele. Chiar și bibliografia despre L.V. Sobolev ne dă puține informații, iar autorii care au scris despre el pot fi numărați literalmente pe degetele unei mâini.

În pofida acestui fapt trist acest savant- patolog rus a făcut cea mai importantă descoperire - a demonstrat experimental unul dintre primii, că insulele Langerhans ale pancreasului secretă un anumit regulator umoral, „factorul X”, a cărui deficiență este responsabilă pentru apariția și dezvoltarea diabetului zaharat. Mai târziu (în 1909) francezul Jean de Meyer și-a propus să numească acest misterios factor insulină (din latină - insula, insuliță),pe care geniul fiziopatologiei românești și mondiale Nicolae Paulescu (1869-1931) l-a brevetat cu numele de „pancreină”.

Oamenii de știință nord-americani Frederick Grant Banting (1891-1941) și Charles Herbert Best (1899-1978), care au obținut insulină din pancreasul câinilor, o vor numi „ayletin” (din cuvântul englezesc islet) [16].

L.V. Sobolev nu numai că a dovedit experimental de unde provine acest bioreglator, dar a dezvoltat și o tehnică potrivită pentru izolarea lui, folosită ulterior de alți autori: autodigestia părții exocrine a pancreasului la animalele tinere, în care insulele Langerhans sunt relativ mai mari și rezistente la enzimele de digestie, astfel ele fiind mai puțin vulnerabile și rămânând mult timp intacte.

Acest geniu s-a născut la 27 februarie 1876 în centrul Rusiei, în vechiul oraș de provincie Trubcevsk (vechiul Trubech, fondat în 975), pe râul Desna (94 km sud de Bryansk). La acea vreme el avea aproximativ 6500 de locuitori (Fig. 3). În aceiași ani, o țărancă săracă, Nastya Vyaltseva, cântăreață în corul Bisericii Trubchevsk-Nikolsky, mai târziu - vedeta vocală rusă, o cântăreață favorită a Epocii de Argint - Anastasia Dmitrievna Vyaltseva. Oamenii provinciilor ruse erau atrași atât de cultură, cât și de științe plecând în mare număr în marile orașe pentru studii.

Mama lui L.V Sobolev a murit la scurt timp după naștere [18]. Tatăl - Vasily Nikolaevich Sobolev născut în 1875 (?), până în 1889 a fost pe post de asistent al șefului poliției (adjunct al șefului de poliție) în departamentul local de interne al orașului, apoi în 1890-1901, ca ofițer în districtul Maloarkhangelsk cu grad de consilier colegial (colonel de infanterie) [19].

Rămas văduv, tatăl s-a recăsătorit, iar Leonid, adolescent, a fost dat să fie crescut de rude în orașul din apropiere Karachev, unde a învăţat la gimnaziul din localitate. A supraviețuit o fotografie a acelor ani gimnaziali, în care și-a început studiile viitorul mare patologist. Pentru a şi le continua, Leonid a plecat în orașul Novgorod-Seversky, județul Cernigov, unde mai apoi a studiat la gimnaziul din localitate.

După absolvirea liceului, acest fiu de polițist și-a ales profesia de medic militar și a plecat mai departe la studii în capitala St.Petersburg. Toate activitățile științifice ale lui L.V. Sobolev au fost asociate ulterior cu Sankt Petersburgul și AMMI, pe care a absolvit-o cu excelență în 1898 și unde a fost angajat ca adjunct la Departamentul de Anatomie Patologică. În 1901, aici, la AMMI, el, la o vârstă de numai 25 de ani și-a susținut cu brio teza de doctorat la tema „Despre morfologia pancreasului cu ligatura ductului, în

diabet și în alte afecțiuni”. În 1904, Leonid Vasilyevich a fost numit în postul de prozector, apoi - profesor asistent la aceeași catedră. A predat la Academie până în 1912 iar până în 1914 publicase deja peste 25 de lucrări științifice, dintre care 12 au fost consacrate pancreasului.

Nu există nicio dovadă, că L.V. Sobolev a încercat să extragă orice beneficiu practic din descoperirea sa fundamentală - de exemplu, să izoleze insulina din insulele pancreatice mult mai devreme decât N.C. Paulescu, F.G. Banting şi C.G. Best şi poate pentru că era de meserie morfopatolog și nu farmacolog sau biochimist. Un alt motiv care nu poate fi exclus a fost boala lui, din cauza căreia Leonid Vasilyevici a demisionat în 1912, neputând să-și mai exercite funcția. În 1919 (după alte surse - 16 martie 1921), în anii de dezastru și foamete din Petrograd (orașul Sankt-Petersburg a fost redenumit de puterea bolșevică), L.V. Sobolev a murit în clinica de boli nervoase de la Academia de Științe Medicale la patruzeci și trei sau patruzeci și șase (după unele surse) de ani. [21-22].

În arhivele Academiei Medicale Militare S.M. Kirov, practic nu există informații despre el,sunt doar câteva fotografii și publicațiile sale. Prioritatea lui L.V. Sobolev în problemele legate de diabetologie, a fost reamintită în mod surprinzător compatrioților săi nu de un savant rus, ci de un om de știință german - farmacologul și endocrinologul Paul Trendelenburg (1884-1931), care i-a apreciat meritele în monografia sa din 1929 despre hormoni, tradusă în URSS cinci ani mai târziu [23].

Majoritatea publicaţiilor din 1926-1950, despre L.V. Sobolev aparțin unui cunoscut endocrinolog și farmacolog din Moscova, istoric al medicinii, profesorul Dmitri Mihailovici Rossiyskiy (1887-1955). În 1926, acest om de știință a publicat un „Index sistematic bibliografic rus de endocrinologie și organoterapie din perioada 1860-1926”. [24], unde a inclus şi lucrările lui L.V. Sobolev.

În același an, într-un eseu de istorie a endocrinologiei ruse publicat pe contul său, D.M. Rossiysky scria: *„Pe baza lucrării lui L.V. Sobolev, putem afirma că meritul descoperirii insulinei ar trebui atribuit omului de știință rus L.V. Sobolev, a cărui activitate a furnizat datele de bază pentru dezvoltarea ulterioară a acestei probleme și ale cărui concluzii, după un sfert de secol, au fost confirmate atât de strălucit de studiile ulterioare ale lui Banting și Best”* [25]. Grație lui Rossiyski teza în rusă a lui L.V. Sobolev a fost retipărită în 1950 [26]. Tot el a scris o prefață [27], în care a apreciat lucrările sale, după cum urmează: *„Dintre numeroasele și foarte valoroasele cercetări științifice ale savanţilor cu privire la studiul rolului și funcției pancreasului, trebuie să ne amintim mereu despre meritele enorme ale remarcabilului nostru compatriot, Leonid Vasilyevich Sobolev, care a făcut o prioritate pentru ţara noastră, prin participare directă la descoperirea insulinei și a trasat linii directorii de bază pentru înțelegerea esenței și a*

tratamentului corect al unei boli atât de grave precum este diabetul zaharat".

Scurte informații despre L.V. Sobolev (o pagină) citează D.G. Kvasov și A.K. Fiodorova-Groth [28] ca și strălucitul său urmaș (vezi mai jos) academicianul V.G. Baranov (1900-1988) [29]. Profesorul L.S. Salyamon (1917-2009) examinează istoria „aproape a descoperirii" insulinei de către L.V. Sobolev în contextul psihologiei activității științifice colective, ca un ecou public al acesteia, la fel ca și un exemplu de mare realizare nerevendicată a științei ruse [30]. Alte publicații despre el se bazează pe citarea celora de mai sus [18, 22, 31-33].

În cartea fundamentală a profesorului V.N. Tsygan [34], a cărui parte principală este dedicată lucrărilor unui alt pionier rus al diabetologiei A.I. Yarotsky (vezi mai jos) este menționat pe scurt și L.V. Sobolev ca discipol al său.

Atașat la ediția originală a tezei lui L.V. Sobolev există un certificat despre autor – „Curriculum vitae", așa cum se obișnuiește în tradiția academică rusă (ca și pretutindeni) atunci când sunt susținute lucrările de calificare. Cităm integral această valoroasă sursă primară [35]:

„Leonid Vasilyevich Sobolev, fiul unui funcționar, de credință ortodoxă, s-a născut în Trubcevsk, provincia Oryol, în 1876. Și-a făcut studiile secundare mai întâi la gimnaziul Karachevsk (provincia Oryol), apoi la Novgorod-Seversk (Cernigov). După gimnaziu,pe care l-a absolvit în 1893, este admis în anul I al Academiei Imperiale de Medicină Militară. Din 1896 a fost angajat în studiul histologiei normale și în principal în anatomia patologică sub îndrumarea profesorului K.N. Vinogradov. În 1897 pentru prezentarea sa la conferința Academiei a lucrării: „Cu privire la problema reținerii chisturilor mucoase ale colonului" i s-a acordat premiul T. Illinsky. În 1898 a absolvit cursul academiei cu titlul de „Doctor cum Laude" și a fost angajat prin concurs timp de 3 ani pentru a-și perfecționa specialitatea aleasă - anatomia patologică. Inițial a mai studiat şi la clinica profesorului V.N. Sirotinin din motive practice. După 2 luni, a părăsit cursurile la clinică și s-a dedicat şn totalitate unei specialități teoretice. A promovat examenele pentru gradul de doctor în medicină în anul universitar 1899/1900".

Mai apoi urmează o listă a trei publicații științifice, inclusiv teza de doctorat, despre care un raport preliminar a fost făcut la o reuniune a Societății Medicilor Ruși din Sankt-Petersburg pe 27 ianuarie 1900 și apoi publicat în limba rusă în „Săptămânalul Medicinii Practice" nr. 7, 1900 (depus pentru publicare la 9 octombrie și publicat deja la 28 octombrie) ca și în limba germană - în „Centralblatt für allgemeine Pathologie und pathologische Anatomie", 1900, N 6-7. Data „27 ianuarie 1900" este foarte importantă, ea fixând prioritatea savantului rus. Tot atunci morfopatologul american Eugene Lindsay Opie (1873-1971) a subliniat prezența naturală a

hialinozei insulelor Langerhans ca și cauză a diabetului zaharat la om cu un an mai târziu, pe 15 ianuarie 1901 [36].

După ce a obținut diploma de doctor în medicină, L.V. Sobolev, ca absolvent cu Magna cum Laude (vezi mai sus), a fost trimis în delegație pentru doi ani în străinătate, fiind recomandat de Ivan Petrovici Pavlov (1849-1936), care l-a considerat ca pe unul din cei mai buni tineri cercetători ai săi. Să citām opinia lui I.P. Pavlov - unul dintre referenții oficiali ai tezei tânărului patologist [27]: *„... în timp ce vorbeam cu Sobolev despre lucrarea sa, am fost uimit de mulțimea și de profunzimea de gânduri în problemele pe care le-a ridicat... Sobolev îmi dă impresia unei personalități remarcabile”.* Ne dăm bine seama cât valora o asemenea caracterizare a marelui fiziolog, primul nobeliat rus! Tânărul L.V. Sobolev a stagiat în Germania o anumită perioadă de timp. Pare sigur, că vorbea fluent limba germană, deoarece articolele sale din 1900 au fost publicate periodic în reviste medicale germane, inclusiv în prestigioasa Archiv für pathologische Anatomie, Physiologie und für klinische Medizin, care este publicată și astăzi ca Virchow`s Arhiv. Din păcate, în perioada unei călătorii în străinătate el a prezentat primele simptome de scleroză multiplă. Revenit în patrie în martie 1903, tânărul om de știință, așa cum am menționat mai sus, a fost numit ca disector al Departamentului de Anatomie Patologică din Institutul Academiei de Științe Medicale, iar apoi ca profesor asociat.

Dar să revenim la opera sa nemuritoare - o teză, pe care a susținut-o în 1901 [26, 35] cu titlul: „Despre morfologia pancreasului în timpul ligaturii ductului său, în diabet și în alte afecțiuni” și, de fapt, nu era doar un simplu studiu de morfopatologie și bazat numai pe material de autopsie, ci și un studiu experimental și fiziopatologic în același timp. Această lucrare de rând cu altele a mai multor autori stă la baza diabetologiei moderne. Este uimitor cât de minuțios și logic a fost autorul în cercetarea sa, grație muncii asiduie și erudiției științifice.

Lucrarea constă din două părți - una experimentală (fiziopatologică, 70 de pagini) și un compartiment de patologie (50 de pagini). În prima parte L.V. Sobolev își formulează ipoteza (în continuare, citată din [35]): *„Aplicând ligatura ductului pancreatic, m-aș fi așteptat la atrofia aparatului său digestiv,ca şi a insulelor Langerhans, iar dacă acestea anatomic erau diferite de aparatul digestiv atunci elementele funcționale trebuiau să supraviețuiască”.*

Acest lucru a fost confirmat experimental, însă concluzia corespunzătoare a fost doar unul dintre rezultatele importante obținute pentru că mai erau şi altele de natură aplicată. Dacă luăm un pancreas obișnuit, atunci este dificil să izolăm insulina pură din țesutul său or, astăzi motivul pentru noi este clar, deoarece ea este un compus proteic care se distruge într-un homogenat de enzime digestive ale părții exocrine a glandei iar extractul rezultat conține în mod firesc proteaze, inclusiv tripsina, în cantități mari .

Până la urmă, acestea sunt substanțele produse de cea mai mare parte a glandei, iar ligatura ductului său excretor (Wirsung) duce la faptul, că partea exocrină a glandei moare, iar proporția relativă a elementelor care conțin insulină crește odată cu scăderea activității proteazei - și, prin urmare, este mult mai ușor de izolat factorul humoral necesar dintr-o astfel de glandă și cu mult mai simplu.

Deci, L.V. Sobolev a efectuat o intervenție chirurgicală, în urma căreia a fost deja posibilă extragerea „factorului X" din glanda atrofiată a animalului. Apropo, se pare că abilitățile sale chirurgicale erau excelente ca de altfel și ale lui N.C. Paulescu. Mult mai târziu, aceeași operație la câini a fost efectuată de un chirurg profesionist F.G. Banting, care a încercat să scoată în evidență „Ayletina". Având o rană la braț din război el a fost nevoit să-și întrerupă practica clinică, în timp ce mulți câini au murit [16, 37].În paralel, patologul rus L.V. Sobolev, care a preluat tehnica chirurgiei experimentale de la marele fiziolog I.P. Pavlov, a avut un succes deplin în efectuarea acestor experimente.

Așadar, o intervenție chirurgicală este o manoperă fină, dar insuficientă pentru producerea în masă a unei substanțe medicamentoase și, realizând acest lucru, L.V. Sobolev a mers mult mai departe în cercetările și recomandările sale practice. El a propus să se obțină „factorul X" din pancreasul bovinelor, deoarece la ele, ca și la o serie de alte animale nou-născute, insulele Langerhans sunt deja bine dezvoltate, în timp ce celulele digestive care produc suc pancreatic nu funcționează încă la o capacitate maximă. Sobolev a declarat, că masa insulelor Langerhans la bovine tinere este de 5 ori mai mare decât în pancreasul unui taur matur. În consecință, în glanda unui animal imatur - de exemplu - există mult „factor X" și puțin suc digestiv; este cea mai potrivită sursă naturală de obţinere a acestui factor umoral. Când a comparat materialul de autopsie la un matur și al unui nou-născut decedat, el a arătat că un astfel de model este prezent și la oameni.

Trebuie remarcat faptul că AMMI le-a oferit cadeților săi medicali o excelentă pregătire în biologia generală fundamentală, inclusiv în zoologie. Candidatul la licență era în mod evident familiarizat atât cu această știință, cât și cu abordarea evolutiv-ontogenetică. De ce au fost aleși vițeii drept sursa probabilă a medicamentului? Din motive pur practice: materiile prime furnizate în cantități mari trebuie luate dintr-un abator, unde nu se sacrifică niște animale exotice rare, ci porcine și taurine. În același timp, vițeii sunt sacrificați mult mai des decât porcinele de lapte, iar glandele lor sunt mult mai mari - acestea au fost motivele pentru care bovinele pot fi un furnizor sigur de „factor X" – insulina.

Va fi prima încercare din lume, care ar fi putut produce un medicament pe scară largă. L.V. Sobolev a dovedit experimental prin ligarea canalelor Wirsung la aproape o sută de animale diferite și prin investigarea modului în care glandele lor pancreatice se schimbă după una, două, cinci și mai multe

zile - până la o sută și chiar două sute. Experimentele au fost efectuate pe iepuri (27 de animale), câini (14 subiecți), pisici (12 animale), precum și tauri, viței, ovine, porcine și chiar păsări. Sobolev descrie în detaliu tehnica operațiilor și fiecare experiment în parte, comparând structura glandelor la fiecare specie de animale, fapt înalt apreciat de I.P. Pavlov.

În etapa finală au fost efectuate mai multe studii microscopice, care au confirmat pe deplin ipoteza Sobolev: „În toate experimentele, în esență se repetă același fenomen, și anume, atrofia elementelor parenchimatoase ale glandei, cu excepția insulelor Langerhans" [35]. Această concluzie este urmată de o cercetare detaliată a lucrărilor anterioare, începând cu Claude Bernard (1813-1878) și Paul Langerhans (1847-1888); lucrările lui I.P. Pavlov, J. von Mehring (1849-1908) și O. Minkowski (1858-1931), G.-E. Lyagessa (1861-1927), A.I. Yarotsky (1866-1944) și ale altor predecesori. Această parte descrie, de asemenea, experimente cu transplantul unei părți a pancreasului la câine sub pielea abdomenului.

O asemenea abordare a tezei (cu o recenzie minuțioasă) este neobișnuită, dar justificată logic de noutatea conceptuală absolută a lui L.V. Sobolev, stabilind o legătură între subiecte și fenomene, care nu au fost asociate între ele de către cercetătorii anteriori. Iată ce subliniază el însuși despre această trăsătură a textului lucrării sale în introducere: *„În prezentarea următoare îmi voi permite să mă abat de la planul general acceptat la redactarea disertațiilor, adică mai întâi o trecere în revistă a literaturii pe această temă, apoi rezultatele propriilor cercetări. Motivele acestei abateri sunt următoarele. Lucrarea mea constă din mai multe părți, legătura dintre care este clarificată doar în timpul lucrărilor, iar datele bibliografice indică puțin această legătură.... Și acest lucru este extrem de important pentru ca cititorul să poată judeca consistența firească a concluziilor și a ipotezelor..."* [35].

Tot el continuă: *„Studiul a confirmat pe deplin ipoteza inițială, că insulele Langerhans ca organe de secreție internă în perioada uterină și în prima perioadă a vieții extrauterine sunt mai bine dezvoltate decât aparatul digestiv, de care embrionul,temporar, nu are nevoie și care, prin urmare, se dezvoltă abia mai târziu"* [35].

Nu mai puțin impresionant din punct de vedere al volumului și calității este studiul materialului părții patologice a tezei,care descrie cazuri de autopsie la bolnavii decedați: 18 pacienți fără diabet, cu modificări sclerotice ale pancreasului de severitate diferită (de exemplu, la sifilis sau alcoolism - în pancreatita cronică) și 16 cazuri - la pacienții cu diabet zaharat. Trebuie subliniat aici, că Sobolev nu s-a angajat în terapie medicamentoasă și nu s-a ocupat de pacienți, ci a studiat materialul de autopsie. În teza sa, el numește toți clinicienii și patologii care l-au ajutat în colectarea materialului de cercetare și cărora le aducea recunoștință.

Pacienții decedați (de la un sugar – la o femeie de 70 de ani), ale căror cadavre au fost supuse autopsiei, aparțineau, după cum se poate aprecia din protocoale, oamenilor de rând - muncitori, țărani, soldați, mai rar – burghezi și mic-burghezi care erau tratați în diferite spitale din Sankt-Petersburg (Obukhovskaya, Aleksandrovskaya, Petropavlovskaya, Spitalul Mariinsky pentru Săraci, Spitalul Clinic Militar). Citind extrasele Sobolev din istoricul cazului, ne întrebăm involuntar unde și cum erau tratați oamenii de rang nobil și comercianții, care sufereau, de exemplu, de diabet zaharat? Toate spitalele de mai sus erau instituții municipale sau militare pentru oameni de rând mai săraci, iar pacienții înstăriți erau tratați la domiciliu de medici privați sau puteau pleca în străinătate la tratamente. În astfel de cazuri, dacă exista un rezultat letal, cadavrele lor, de regulă, nu se supuneau autopsiei.

După ce a studiat preparatele pancreasului pacienților, fără diabet zaharat, L.V. Sobolev conchide: „Insulele Langerhans sunt normale; printre non-diabetici ele sunt elemente foarte rezistente la diverse influențe nocive, în orice caz, mult mai rezistente decât aparatul digestiv al glandei. Dar în ce privește pacienții cu diabet zaharat, el constată modificări morfopatologice din partea aparatului insular și scrie: „Am avut la dispoziție un pancreas din 15 cazuri de diabet și dintr-un caz de glucozurie acută”. Și mai departe: „Cu această boală, insulele sunt doar un element foarte instabil” [35]. Apoi urmează o trecere în revistă a lucrărilor referitoare la legătura dintre diabetul zaharat și aparatul insular și, în special, o critică a opiniilor marelui Claude Bernard, care a studiat diabetul zaharat în spiritul teoriei nervismului, ca fiind un rezultat al unei tulburări a reglării nervoase hepatice [38]. Prin urmare L.V. Sobolev era un adept ferm al reglării endocrine. Până în 1912 a mai publicat câteva lucrări despre modificările patologice ale pancreasului în diabetul zaharat, despre hiperplazia celulelor insulare și „struma” lor (probabil insulinoma?). Majoritatea acestor articole au fost publicate în reviste medicale germane, devenind proprietatea științei mondiale. Importanța publicațiilor sale cu greu poate fi supraestimată – în cele din urmă, el nu numai că a demonstrat funcția antidiabetică a insulelor Langerhans, dar a și indicat și o modalitate foarte reală de a produce „factorul X” animalier pentru tratamentul diabetului . S-ar părea, că peste puțin timp insulina ar fi putut fi descoperită chiar la începutul secolului XX și mii de vieți ar fi fost salvate ... Dar acest lucru nu s-a întâmplat atunci, ci abia mult mai târziu și, din păcate, nu în Rusia.

Întrebarea firească e de ce? De ce L.V. Sobolev nu a elaborat prima insulină din lume din pancreasul de vițel - așa cum a sugerat el însuși - și nu a început să prelungească viața pacienților cu diabet, luând pentru aceasta un premiu Nobel ? A intervenit boala ? Totuși, în ciuda sclerozei multiple, a predat cu succes încă opt ani la AMMI și a fost angajat în cercetări științifice încă 13 ani, până la Primul Război Mondial, ceea ce se reflectă în articolele sale dedicate nu numai aparatului insular, ci și altor probleme - angioame,

malarie (suferind de scleroză multiplă), metode patomorfologice și chiar ... serpentologie (vezi lista completă [27]).

L.V. Sobolev, după cum se poate vedea (fig. 10-12 de mai jos), a fost un membru foarte apreciat de corpul profesoral al AMMI. Cel puțin, există informații, că atunci când au început cercetările privind patomorfologia aterosclerozei, ele au fost din inițiativa profesorului asociat L.V. Sobolev, iar atenția oamenilor de știință a fost redirecționată de la studiul rolului proteinelor în acest proces - spre căutarea factorilor dietetici non-proteici, care contribuie la ateroscleroză; el contribuind, de asemenea, la apariția unui duet științific remarcabil a doi tineri oameni de știință - Nikolai Nikolaevich Anichkov (1985-1964) și un absolvent al Universității Imperiale din Sankt Petersburg Semyon Sergeevich Khalatov (1884-1951), implicat personal în proiect. În 1912-1913 acești cercetători au creat primul model experimental de colesterol din lume al aterosclerozei la iepuri, care a devenit una dintre cele mai mari realizări în fiziopatologia și cardiologia mondială [39].

Cel mai probabil este, că L.V. Sobolev nu a dezvoltat partea aplicată a cercetării sale; și aici au intervenit alte circumstanțe.

În acest sens, pot fi formulate trei ipoteze.

Prima este că, după cum remarcă P. Trendelenburg [23], *„... minunatele sale propuneri practice pentru obținerea unei substanțe din aparatul insular al pancreasului au rămas neobservate, întrucât tehnicile de laborator și metodele de cercetare chimică nu erau încă suficient de dezvoltate pentru implementarea lor”.* Acest lucru este foarte probabil și plauzibil.

În primul rând, în 1900-1912, când L.V. Sobolev efectua cercetări și lucrări științifice, nu exista o modalitate acceptabilă și rapidă de a determina nivelul de zahăr într-un volum mic de sânge. După cum arată experiența lui F.G. Banting și a medicilor nord-americani în 1921-1922, este imposibil să se verifice efectul insulinei fără teste multiple de zahăr din sânge (concentrația de glucoză nu a putut fi determinată izolat la acel moment). Iar pentru o determinare unică a conținutului de glucoză, Sobolev ar fi avut nevoie de aproximativ 100 ml (!) de sânge, ceea ce constituia un mare obstacol în calea utilizării pe scară largă a acestei analize atât în practica clinică, cât și în experimente cu animale mici de laborator, pe care au fost efectuate o parte din lucrări. Abia în 1913, datorită chimistului scandinav Ivar Christian Bang (1869-1918) (Fig. 7), care a propus o micrometodă pentru determinarea zahărului în doar 0,1 ml de sânge [40] conform expresiei figurative a remarcabilului savant maghiaro-american, biochimistul și pediatrul Paul Gyorgyi (1893-1976), care a descoperit vitaminele B_2, B_6 și H (biotina), *„a devenit posibil să se pună problema glicemiei pe noi direcții de cercetare”.*

L.V. Sobolev, după 1913, se pare că nu mai avea capacitatea fizică de a efectua cercetări ...

Micrometoda pentru studiul glicemiei conform I.Kh. Bang a fost folosită în practică pentru un timp relativ scurt. Deja în 1923, un remarcabil medic danez, om de știință-farmacolog, fondator al laboratorului de insulină al companiei daneze Novo Nordisk, care se numea Hans Christian Hagedorn (1888-1971) împreună cu un proeminent farmacist din Copenhaga Birger Norman Jensen (1889-1946) au elaborat o metodă de determinare a nivelului de zahăr din sânge, care a fost recunoscută la nivel mondial și a fost numită după autori „metoda Hagedorn-Jensen”.

Metoda Hagedorn-Jensen, bazată pe proprietățile reducătoare ale zaharurilor, a fost literalmente cea mai răspândită în lume până de curând, datorită simplității, disponibilității și preciziei destul de ridicate. Cu toate acestea, trebuie avut în vedere, că studiul glicemiei conform lui Hagedorn-Jensen determină în el nu numai glucoza, ci și un număr mare de alte substanțe reducătoare. În consecință, așa-numita „glicemie aparentă” obținută în acest caz va fi mai mare decât concentrația de „glucoză reală” [41]. Nivelul normal de zahăr din sânge după metoda Hagedorn-Jensen este de 70-120 mg% (mg/dl).

Micrometodele disponibile pentru studiul nivelului de zahăr au făcut posibilă introducerea unor teste pentru detectarea tulburărilor metabolismului carbohidraților ascunse de ochii unui cercetător (diabet zaharat latent și tulburări de toleranță la carbohidrați), folosind binecunoscutul principiu - „loviți un organ bolnav pe un loc dureros, astfel încât el să-și manifeste deficiența” [42]. Aceste teste - așa-numitele curbe glicemice - după o singură (după Staub) sau dublă (după Staub-Traugott) [43, 44] încărcătură orală de zaharoză sau glucoză sunt numite „teste pentru toleranța la carbohidrați”, şi au devenit de mult timp metode de rutină fiziopatologice şi biochimice introduse în procesul de tratament şi de diagnostic.

În mod normal, a jeun, nivelul „adevărat” al glucozei este de 3,50-5,55 mmol/L. Hiperglicemia în diabetul zaharat poate fi de severitate diferită: nu mai mult de 8,3 mmol/L (nesemnificativ), ajungând la 14 mmol/L (pronunțat) și mai mult de 14 mmol/L (foarte pronunțat). Dar atunci când se evaluează datele glicemice, este întotdeauna necesar să se știe prin ce metodă a fost efectuat studiul: a fost determinată glucoza „adevărată” sau zahărul „aparent” din sânge. Pentru a evita interpretarea greșită a rezultatelor obținute, în ultimele decenii, au apărut un număr mare de metode care ne permit să determinăm cu exactitate nivelul „adevărat” al glicemiei. În prezent, cele mai uzuale dintre ele sunt metoda glucozooxidazei și metoda Somoji-Nelson [45, 46]. Metoda glucozooxidazei măsoară nivelurile reale de zahăr din sânge și este destul de precisă. Cu toate acestea,ea este mai laborioasă și se bazează pe utilizarea unei enzime - glucozooxidază, extrasă din rădăcina de hrean. Nivelul normal al glicemiei a jeun atunci când este determinat prin metoda glucozooxidazei este de 60-100 mg%. Metoda Somoji-Nelson se bazează și pe proprietățile reducătoare ale glucozei, dar nu

pe hemoliza globulelor roșii, ceea ce face ca determinarea să fie mai exactă. În ultimii ani, evaluarea nivelurilor de glucoză cu ajutorul analizoarelor automate a devenit foarte larg răspândită.

În timpul lui L.V. Sobolev nu existau aceste metode, ceea ce a dus la întârzierea descoperirii până în 1913. El ca și alți cercetători se orientau după nivelurile glucozuriei.

A doua ipoteză despre motivul pentru care L.V. Sobolev nu a fost primul care să obțină insulină, conform lui L.S. Salyamon [30], care scrie, că la sfârșitul secolului al XIX-lea și începutul secolului al XX-lea, teoria nervismului lui Claude Bernard domina diabetologia europeană, el crezând că diabetul este o boală nervoasă în care nervii autonomi acționează asupra ficatului și determină eliberarea zahărului în sânge. Cel mai notoriu savant în fiziologie experimentală și fiziopatologie C. Bernard credea că pancreasul produce doar o enzimă digestivă și nu i se atribuia niciun alt rol din metabolism.Aceeaşi părere o împărtăşeau L.S. Salyamon, ca și șeful AMMI, un fiziopatolog remarcabil, profesorul Viktor Vasilyevich Pashutin (1845-1901) și discipolii săi, inclusiv profesorul Konstantin Nikolaevich Vinogradov (1847-1906), sub a cărui conducere L.V. Sobolev și-a susținut teza de doctorat.

L.S. Salyamon scrie că *„... oamenii de știință ai Academiei Medicale Militare au fost interesați activ de problema diabetului, ei înșiși au investigat-o și nu au observat cum a rezolvat studentul lor această problemă*”. Și nu fără sarcasm, adaugă: „*Este puțin probabil ca cercetările lui Sobolev să mulțumească principalele instituții de cercetări din Rusia, care studiau diabetul. Sobolev a subliniat inconsecvența direcției muncii lor pe termen lung. În teza sa, deși în forma corectă, el critică, dar mai degrabă înaintează convingător ipoteza: „cercetătorul de geniu” Claude Bernard și mai departe îl menționează pe V.V. Pașhutin, adică profesorul profesorului său și șeful academiei, ca susținător al unui concept eronat*” [30]. Deci este posibil ca L.V. Sobolev să fi fost victima lapidarii unor intrigi. Potrivit lui L.S. Salyamon el nu a avut posibilitatea să-și aducă descoperirea la un final logic, deoarece o astfel de oportunitate presupune disponibilitatea de fonduri: echipamente de laborator, animale de experiment, asistenți și finanțare pentru lucrare. Cu alte cuvinte, L.S. Salyamon crede că L.V. Sobolev a fost ignorat de organele responsabile și superiorii săi. Comentând situația creată, L.S. Salyamon scria: „*Lucrarea lui L.V. Sobolev în Rusia era atât de mult trecută cu vederea și neobservată, încât numele său aproape că nu era menționat în publicațiile ruse. Numele lui ne-a devenit cunoscut abea după publicarea celui de-al doilea volum al manualului de endocrinologie „Hormonii”, scris de P. Trendelenburg. O analiză atentă a istoriei descoperirii insulinei l-a condus pe Trendelenburg la concluzia, că toate conceptele principale ale lui F.G. Banting au fost formulate înainte cu 20 de*

an de către L.V. Sobolev” [30], *(apoi de N.C. Paulescu, care le-a și demonstrat experimental prin dovezi).*

Asemenea situații la sfârşitul erei nervismului, ai căror adepți nu au vrut să-și „compromită principiile”, nu sunt, în general, neobișnuite în istoria medicinii. Să ne amintim puțin tăcerea persistentă de lungă durată din URSS a „Lucrării Echipei nr.1 în studierea șocului”, publicată la Praga în 1945, tocmai eliberată de naziști de un grup de oameni de știință sovietici și de medici pe un material enorm adunat în timpul celui de-al doilea război mondial [47].

Oricum cel mai autorizat fiziolog în studiul reglării nervoase I.P. Pavlov a fost de partea lui Sobolev și a declarat asta deschis! Să luăm în considerare și concepția lui V.V. Pașhutin ca apologet al nervismului un fiziopatolog erudit și obiectiv, care în special, acorda mai multă atenție teoriilor alternative, non-neurogene, de exemplu, atunci când se lua în considerare şocul.

Se pare că L.S. Salyamon, a cărui lucrare este foarte interesantă pentru oricine nu este indiferent față de sociologia și psihologia ocupațională a oamenilor din știință, a identificat psihologia somităților, a savanților contemporani în perioada sovietică târzie și a administratorilor din cercetare la confluența secolelor XIX-XX. Atât apartenența de clasă, precum și statutul social al acestor oameni erau foarte diferite.

A treia ipoteză este, că în prima etapă a cercetării, la efectuarea tezei sale de doctorat, L.V. Sobolev, spre deosebire de F.G. Banting probabil nu și-a pus scopul de a elabora un medicament terapeutic, ci a fost angajat într-o problemă mai generală: stabilirea funcției insulelor Langerhans și a efectului lor de reglare asupra metabolismului carbohidraților. Nu era un medic practic sau farmacolog, fiind implicat totalmente în patologie experimentală și descriptivă și, prin urmare, nu s-a preocupat de pacienți vii.

Se poate presupune, că în Imperiul Rus din acea epocă, diabetul zaharat nu era încă foarte frecvent, iar bolile infecțioase amenințau cu dezastre mult mai mari - tifosul, dizenteria, tuberculoza. Nu întâmplător L.V. Sobolev și-a dedicat o serie de lucrări ulterioare infecțiilor. Se știe [37] că la începutul secolului al XX-lea, diabetul zaharat era frecvent întâlnit în special în rândul oamenilor înstăriţi și în cele mai bogate și mai urbanizate ţări ale lumii, ceea ce era asociat, în special, cu o alimentație abundentă. Cei care trăiau în sărăcie și se limitau la produse simple din dietele populare tradiționale erau mai puţin predispuşi la diabet. Este posibil ca această boală în Rusia la începutul secolului al XX-lea să fi fost o problemă mai puțin presantă decât este acum, având în vedere că pacienții bogaţi aveau ocazia să se trateze în Germania sau Franța. Aceasta înseamnă că L.V. Sobolev nu a avut un stimulent puternic să-și schimbe activitatea profesorală în una pur medicală - pentru el adevărul științific era mai important decât beneficiul

material, iar în medicina practică, cel mai important este tocmai beneficiul. Scopul său a fost unul de cercetări fundamentale.

Apare o întrebare firească: cunoștea F.G. Banting despre lucrările lui L.V. Sobolev? Și dacă cunoștea, de ce nu s-a referit la ele? Prima publicație a lui F.G. Banting și colab.[48] conține 11 referințe, dar nu și la LV. Sobolev, a cărui metodă a folosit-o. Profesorul D.M. Rossiysky menționează acest lucru cu un resentiment evident, subliniind că lucrările savantului rus au fost publicate în cele mai prestigioase reviste germane ale timpului și, prin urmare,erau la dispoziția întregii comunități științifice, deoarece limba germană era o limbă de circulație internațională a științei înainte de războaiele mondiale [27].

Data de prioritate a sa în literatura germană este de 3 mai 1902. Dar cel mai mare istoric canadian al științelor medicale John William Michael Bliss (1841-1917), autorul unui studiu major al istoriei descoperirii insulinei [37], susține că ideea de ligatură a canalelor pancreatice de către F.G. Banting ar fi fost stimulate de un articol al lui M. Barron [49] din 30 octombrie 1920, publicat în revista de limba engleză „Surgery, Gynecology & Obstetrics” în același an 1920, deși această sursă din celebra publicație a lui F.G. Banting și coautori nici măcar nu a fost menționată.

Moses Barron - un chirurg din Minnesota – într-o lucrare detaliată (dedicată, de fapt, calculilor glandei pancreatice), lucrarea lui L.V. Sobolev o citează la numărul 44 și îi prezintă rezultatele în detaliu, inclusiv tehnica de ligatură, dezvoltarea atrofiei și sclerozei părții exocrine a organului, păstrarea insulelor sale după ligatura ductului, semne ale unei stări normale a metabolismului carbohidraților în experimente și, în sfârșit, cea mai importantă concluzie a lui despre funcțiea de reglare a glucozei. Dacă F.G. Banting a citit acest articol, potrivit lui J.W. M. Bliss, deci, despre lucrările lui L.V. Sobolev (așa cum au fost prezentate de M. Barron), pur și simplu nu ar fi putut să nu o știe! Apropo, Moses Barron (1883-1973), care mai târziu a devenit profesor de chirurgie la clinica Mount Sinai, era originar din Rusia, emigrat în copilărie cu părinții săi în Statele Unite fiind familiarizat cu limba rusă, și astfel avea acces direct la lucrările lui Sobolev, ceea ce vorbește despre onestitatea sa ca savant.

Ar fi posibil să presupunem, că despre lucrările lui L.V. Sobolev Banting pur și simplu nu știa. Acest lucru nu este surprinzător. Există o veche tradiție a unei astfel de caracteristici psihologice a unei părți a națiunii americane precum izolaționismul și supremaţia. Pentru un număr de reprezentanți ai săi, pe deplin dezvoltați, educați și activi din punct de vedere social, toată armonia sferelor lumii se datorează numai anglosaxonilor și doar celor de pe o parte a oceanului - și acest lucru este descris și criticat sincer de către americanii înșiși [50]. Chiar și J.W. M. Bliss [37] – în lucrarea sa din 1982 (când deja existau 56 de citări ai lucrării prioritare în limba germană a lui L.V. Sobolev - nu îl menționează pe acesta deloc, deși

autorul scrie în detaliu despre alți oameni de știință, susținând descoperirea insulinei, în special, despre contribuția lui Nicolae C. Paulescu. Controversa cu privire la prioritatea acestuia din urmă în descoperirea „pancreinei-insulinei” mai continuă și astăzi [51]. În ce privește legătura dintre diabetul zaharat și distrugerea insulelor Langerhans, această idee, după cum a raportat J.W. M. Bliss [37], „pentru prima dată” a fost exprimată în 1901 de Eugene L. Opie, care a activat la Universitatea Johns Hopkins (vezi mai sus). Dar asta, după cum se știe, s-a întâmplat la un an de la prima apariție a lucrărilor lui L.V. Sobolev în Rusia și, pe lângă acestea, opera lui Yu.L. Opie, spre deosebire de opera savantului rus, era una pur patologică, fără o cercetare experimentală. Credem că în America numele de L.V. Sobolev a fost și mai uitat decât în patria sa, Rusia. F.G. Banting, conform lui J.W. M. Bliss, nu l-a citit pe Sobolev în germană, deși publicația sa citează 4 alte lucrări din germană [48], iar articolele din franceză se spune că au fost traduse pentru el de Ch.G. Best [37].

În acest sens lucrurile nu sunt atât de simple, fapt demonstrat de analiza noastră istorică și bibliografică.

Este posibil ca cititorii să nu fi găsit publicația străină prioritară principală a lui L.V. Sobolev și aceste referințe dintr-un motiv filologic banal: din cauza transcripției ciudate a numelui său de familie rusesc, pe care autorul (sau redacția?) a ales-o, și ea începe cu două litere S (Ssobolew), altfel pentru un cititor german ea ar fi sunat ca „Zobolew”, pe care, poate, nici autorul, nici redacția nu l-au dorit.

Iată cum arată linkul despre lucrarea sa [52]: ***Dr. med. L. W. Ssobolew. Zur normalen und pathologischen Morphologie der inneren Secretion der Bauchspeicheldrüse // Archiv für pathologische Anatomie und Physiologie und für klinische Medicin. 3. Mai 1902, Bd. 168, Nr. 1, S. 91-128.***

Am stabilit, că înainte de 1922, când Banting „descoperea insulina” împreună cu adepții săi colegi, lucrarea lui L.V. Sobolev în afara Rusiei a fost citată deja, conform M. Barron, de încă 6 ori, și pentru prima dată în 1905 a făcut-o L. Edling. Subliniem că în această perioadă el a fost citat și de oamenii de știință americani în limba engleză - M. Barron și S. Saguchi în 1920, și H. Goldblatt în 1921. Cel mai important lucru este, că el este amintit în manualul de endocrinologie Springer din 1913 de către cel mai autorizat medic vienez Werner Falta, un manual al tuturor medicilor acelor ani, care se ocupau de glandele endocrine şi care pur și simplu nu puteau să nu cunoască aceste importante lucruri, fără a-i exclude pe canadieni. Totuşi prima referință la L.V. Sobolev în lucrarea unuia din grupul Toronto din Canada - J.J.R. Macleod – a apărut abia în 1928!

Prioritatea științifică este un lucru asemănător cu vinul învechit: de-a lungul anilor devine din ce în ce mai de calitate, din ce în ce mai valoros, mai ales pentru consumatorii-cunoscători. Controversa despre al cui rol în

descoperirea insulinei a fost cel mai principal rămâne încă neelucidată nici până astăzi!

Astfel, în ultima lucrare a istoricilor spanioli ai medicinii [53], prioritatea europenilor este din nou fundamentată și chiar se discută „mitul lui Banting și Best”. Un remarcabil chirurg american, un pionier al celei mai complexe operații de rezecție pancreato-duodenală, care a descris pentru prima dată triada semnelor insulinomului și, în plus, un orientalist proeminent, născut într-o familie de misionari din Azerbaijanul iranian, un poliglot, care, pe lângă limba sa maternă, cunoştea multe limbi europene și orientale, inclusiv rusa, Allen Oldfather Whipple (1881-1963) pare a fi primul din lumea anglofonă (după Moses Barron - vezi mai sus) care a apreciat opera lui LV Sobolev într-un articol al său din 1952. El numește contribuția savantului rus cea mai semnificativă și descrie minuțios, că organoterapia diabetului zaharat ar trebui să se bazeze pe izolarea principiului activ din insulele Langerhans la animalele tinere, de exemplu, tăurași pregătiți conform metodei sale prin ligatura ductului Wirsung și autodigestia părții exocrine de glandă [54]. În același timp, publicația lui Yu.L. Opie 1901, despre hialinoza insulară în diabetul zaharat A.O. Whipple nu o menționează deloc. Și acest lucru este destul de clar, deoarece Yu.L. Opie nu a oferit o metodă de izolare a hormonului și nu era un experimentator de excepție a glandei pancreatice.

Iar scrisoarea lui cu o tentă de dispreț față de omul de știință rus, Yu.L. Opie („al doilea” în problema prioritară luată în considerare), care nu dorea să fie considerat „al doilea”, era deja la o vârstă venerabilă. Prezentăm acest document integral în traducerea noastră, care vorbește de la sine [55].

„SOBOLEV ȘI INSULINA”

Pentru editor:

Scriu cu referire la o prelegere publicată în Journal of the Canadian Medical Association (66: 334, 1952) de Dr. A.O. Whipple. El spune că Ssobolev a făcut o declarație profetică în 1900, prezicând descoperirea insulinei cu 20 de ani mai devreme. El citează această afirmație în detaliu în traducere din germană. Singura referire la Ssobolev care însoțește prelegerea este: Centralblatt f. allg. Cale. u. Cale. Anat., 11: 202, 1900. Dar acest document are o pagină și jumătate și conține o singură propoziție, care este eronată (vezi Warren, Pathology of Diabetes Mellitus, ed. a 2-a p. 15, 1938), referitoare la patologia insulelor Langerhans în diabetul zaharat. Citatul dr. Whipple este luat dintr-un articol ulterior al lui Ssobolev din Arhivele Virchow (168: 91, 1902). Semnificația sa ca profeție este diminuată de faptul, că în acest moment (1902) patologia insulelor Langerhans și

legătura lor cu diabetul erau deja clar definite și discutate pe larg. Fac această corectare deoarece publicația a fost recomandată pentru studierea istoriei subiectului.

YUJIN L. OPIE
540 Park Avenue, New York".

După trecerea unui secol, Leonid Vasilyevich Sobolev rămâne în multe privințe pentru noi o figură misterioasă și tragică. Sigur îi recunoaştem aportul incontestabil în cercetarea fundamentală, ne imaginăm ce a făcut în domeniul cunoașterii științifice, în rest nu ştim aproape nimic despre viața lui personală! A fost căsătorit, a lăsat urmași? Dacă nu avea familie, atunci cine îi făcea îngrijiri, pentru că din cauza unei boli grave incurabile avea nevoie de ajutor, mai ales în ultimii săi ani de viață? Unde a trăit și cum i-a fost această viață, când bună sau când rea? Ce gânduri avea - era el conștient de măreția realizarii sale și de soarta care i-a jucat festa? A urmărit în ultimii ani de viață dezvoltarea cercetărilor asupra hormonului insulelor Langerhans – sau nu a avut o astfel de oportunitate? Ce credeau despre el oamenii apropiați și colegii de muncă? Și, în sfârșit, de ce marele I.P. Pavlov, care avea o părere atât de măgulitoare despre el, nu l-a încălzit sub aripa lui, nu l-a încurajat să ducă lucrarea la încheierea ei logică – la elaborarea unui medicament salvator?

Atrageți atenția la imaginile prezentate mai jos. Iată-l, înconjurat de studenții săi, studenții AMMI, colegii de catedră - un om cu chip de intelectual rus, concentrat, cufundat în sine, ursuz și, poate, obosit... Sunt fotografii foarte rare de mai mult de un secol în urmă din arhivele de familie ale profesorilor Vasily Nikolaevici Tsygan și Vsevolod Aleksandrovich Tsinserling din Sankt-Petersburg, cărora autorii doresc să le exprime sincera recunoștință pentru materialele oferite. Tânărul cadet din extrema stângă din Figura 10 este Vsevolod Dmitrievich Tsinserling (1891-1960) - bunicul lui Vsevolod Alexandrovich, viitorul proeminent patolog rus, unul dintre descendenții Epocii de Argint.

Până de curând, nu existau informații despre Leonid Vasilyevich Sobolev în versiunea rusă a omniprezentei „Wikipedia". Abia acum a apărut un articol despre el, scris de unul dintre autorii acestui eseu, Mihail Sergeevich Nakhmanson (1945-2019), care ne-a părăsit recent, un fizician și scriitor viitorolog, un popularizator recunoscut al cunoștințelor despre diabetul zaharat, cunoscut și sub pseudonimul „Mikhail Akhmanov". [56].

Geniile nu trebuie să rămână obscure și neobservate. Ar fi şi un mare păcat de neiertat. Să remarcăm o paralelă aproape mistică între destinele lui Leonid Vasilyevich Sobolev și Paul Langerhans. Amândoi erau oameni foarte talentați, au făcut descoperiri epocale în tinerețe, au investigat aceeași structură anatomică, ambii sufereau de boli incurabile, rămânând ambii devotaţi științei și au murit aproape la aceeași vârstă – lui P. Langerhans nu i-

au ajuns cinci zile până a face 41 ani, iar L .V. Sobolev a murit la 42-43, sau poate trecuse de 45 de ani cu două săptămâni și jumătate. Acest strălucit om de știință a fost înmormântat la cimitirul ortodox Smolensk din Sankt-Petersburg...

Totuși P. Langerhans a fost mai norocos – a murit la Funchal, Madeira, frumoasa insulă a primăverii eterne, trecut în veșnicie în brațele ființei iubite [57].

Cine însă a vărsat o lacrimă măcar pentru Leonid Vasilievici Sobolev? Cine i-a închis ochii și l-a însoțit în ultimul său drum? Din păcate întrebările nu sunt decât retorice...

Capitolul 34.

Predecesorii lui L.V. Sobolev

Analizând lucrările lui L.V. Sobolev, nu se poate să nu-l menționăm pe proeminentul om de știință, medic și clinician rus Alexander Ivanovich Yarotsky (1866-1944), care a absolvit și el AMMI înaintea lui L.V. Sobolev (1889). Soarta lui A.I. Yarotsky, originar din Sankt Petersburg, a fost mai norocoasă: a trăit o viață lungă, a contribuit în multe domenii ale științei medicale, inclusiv endocrinologia și este considerat pe drept predecesorul științific al lui L.V. Sobolev.

În timpul facultății A.I. Yarotsky a studiat profund histologia și morfopatologia. După absolvirea AMMI, a activat ca medic în provincia Tver și în Novorossiya, a fost angajat în medicina zemstvo și, la fel ca mulți medici de acolo, a adus contribuții statisticii medicale și cercetării științifice. Prima lucrare a tânărului medic a fost „Despre incidenţa sifilisului în localitățile rurale” (1892). Apoi, în 1894, s-a întors în capitala imperiului, unde a lucrat la spitalele Obukhov și Petru și Pavel și a predat la Institutul de Medicină pentru Femei recent inaugurat.

A.I. Yarotsky era interesat de electrofiziologia inimii, a colaborat cu S.P. Botkin și I.P. Pavlov, cu care a corespondat până în anii 1930 [22, 34], a fost prieten și cu remarcabilul om de știință, fondatorul ecologiei, Vladimir Ivanovici Vernadsky (1863-1945). Teza sa de doctorat „Despre modificarea dimensiunii și structurii celulelor pancreatice sub influența anumitor tipuri subalimentare”, pe care a susținut-o la IMMA în 1898, a fost republicată împreună cu un eseu despre biografia sa bogată și cu comentariile profesorului V.N. Țigan [34]. A.I. Yarotsky a mai fost şi unul dintre primii care a sugerat, că insulele Langerhans produc un anumit secret intern, „factorul X”, care afectează metabolismul glucidelor din organism. Una dintre principalele concluzii ale lui A.N. Yarotsky spune: „Insulele Langerhans nu reprezintă o modificare a lobulilor obișnuiți ai pancreasului. Acestea sunt organe independente încorporate în țesutul glandei. Ele

participă la activitatea ei secretorie, în măsura în care se poate aprecia prin gradul de hipertrofie al lobulilor adiacenți și cantitatea granularității lor omogene observată în anumite condiții ”[34]. I.I. Nikberg ne informează despre A.N. Yarotsky, că *„Participarea activă la activități sociale și literare, în special, la demonstrația antiguvernamentală din Piața Kazanskaya (4 martie 1901), a nemulțumit autoritățile, ceea ce l-a forțat să părăsească Rusia și din 1901-1902, activează la Institutul Pasteur din Paris sub conducerea lui I.I. Mechnikov. Din 1903 până în 1919 a activat ca profesor la catedrele de patologie și terapie de la Universitatea Yuryev, din 1919 până în 1922 la Universitatea de Stat din Crimeea, conducând departamentul și clinica de boli interne. Din 1923 A.I. Yarotsky lucrează la Institutul Clinic din Moscova cu educație continuă, apoi ca profesor de boli interne la Institutul Clinic Regional Moscova ... În practica sa, el folosea pe scară largă nutriția dietetică, în special, în tratamentul diabetului zaharat*” [22].

Ca gastroenterolog și nutriționist A.I. Yarotsky s-a bucurat de o faimă internațională largă (fig. 13). Interesant este de remarcat, că dîn 1925 ginerele său era Rolf Sulman, fiul unui prieten și angajat al lui Alfred Nobel, organizatorul Fundației Nobel, un inginer chimist pe nume Ragnar Sulman, care, de fapt, a apărat în instanță testamentul lui A. Nobel, asigurând legitimitatea acestuia. Tânărul Rolf Sulman, pe atunci în vârstă de 23 de ani, a cunoscut familia Yarotsky ca student voluntar în misiunea umanitară a Comitetului de luptă împotriva foamei din Crimeea sovietică. Căsătoria lui R.R. Sulman și Zinaida Alexandrovna Yarotskaya (1903-1978) a fost fericită, iar familia numeroasă cu mulți copii! Între A.I. Yarotsky și tatăl mirelui Ragnar Sulman s-au stabilit relații de prietenie. În scrisorile lui A.I. Yarotsky către Sulman Sr., el îi dă în permanenţă sfaturi cu privire la tratamentul și reabilitarea lui Sulman Jr., care era bolnav de tuberculoză.

Rolf și-a revenit, după care a făcut o carieră diplomatică strălucită și timp de 17 ani (1947-1964) a fost ambasadorul Regatului Suediei în URSS și decanul corpului diplomatic acreditat la Moscova. În epoca Războiului Rece, el a făcut multe pentru a întări relațiile de bună vecinătate între țările noastre. Soții Sulman i-au adus lui A.I. Yarotsky patru nepoți,o fată Inger și trei băieţi - Staffan, Ragnar și Mikhail. Nepotul Mihail Rolfovich (Michael) Sulman-Yarotsky a studiat la Moscova la celebra școală 110, împreună cu copiii elitei sovietice și ai corpului diplomatic străin din URSS. Mai târziu el devine savant-economist și politolog. Din 1992 până în 2011, acest reprezentant al familiilor Sulman și Yarotsky a fost cel care a condus Fundația Nobel suedeză, fiind directorul executiv al acesteia [58].

L.V. Sobolev avea în Rusia și, în special, în AMMI și alți predecesori și mentori. Astfel, la 10 octombrie 1896 la Sankt Petersburg, la o reuniune a Societății Medicilor Ruși, tânărul doctor Constantin Nikolaevich Gheorgievsky (1867-1933) de la clinica de boli intrne a AMMI, condusă de

academicianul L.V. Popov, a făcut un raport cu subiectul: „Din observațiile privind utilizarea medicamentelor glandei pancreatice în diabetul zaharat”, care a provocat o dezbatere aprinsă (fig. 14).

El a încercat să trateze doi pacienți diabetici cu preparate obținute din pancreasul de bovine. În observațiile sale, după un astfel de tratament, a existat „*o îmbunătățire destul de accentuată a stării de sănătate a pacienților - slăbiciunea, letargia, crampele gambei pe timp de noapte au dispărut, pacienții au simțit mai multă energie, putere, în mod obiectiv, s-a observat o schimbare semnificativă a proceselor oxidative < ...>. Nu există nicio îndoială, că clismele din sucul pancreatic <...> contribuie la eliberarea organismului de produsele toxice ale tulburărilor metabolice*”.

Apropo, în mesajul său există un paragraf interesant: *„Din 14 câini operați <...> după metoda Minkowski, am reușit să salvez doar unul, în care, după extirparea totală a pancreasului, plaga abdominală cu îngrijiri în a 10-a zi după operație aproape s-a vindecat și nu a reprezentat o suprafață purulentă, care ar afecta fluctuația intensității glicozuriei. Din a 11-a zi după operație, acestui câine a început să i se injecteze sub piele sucul pancreatic preparat în modul de mai sus printr-un supozitor Beckerfeld [11-12]. Au fost introduse 5 picături de suc, apoi încă 10-20. Totuși, nici aici nu am reușit să observ vreo influență a sucului asupra evoluției glicozuriei <...>. Desigur, aceste rezultate negative privind efectul preparatelor din glandele pancreatice asupra glicozuriei nu contrazic existența secreției interne a glandei și dependența cauzală a debutului de diabet zaharat de tulburarea acestei secreții”* [59].

Acest paragraf dintr-un discurs al unui tânăr om de știință menționat de Oscar Minkowski este o dovadă vie nu numai a educației și erudiției științifice a medicilor ruși din Epoca de Argint, ci și o dovadă a documentării clare a acestora cu privire la starea actuală a științei din străinătate și citarea conștiincioasă a lucrărilor colegilor străini.

Mai târziu K.N. Gheorghievsky a devenit şeful departamentului de patologie și terapie privată a Universității Imperiale din Harkov (1903), decanul facultății de medicină (1906), responsabil de departamentele de terapie spitalicească (1906-1921) și de terapia facultativă a acestei Universități. (1921-1923).

K.N. Gheorghievsky a rămas şi ca o figură proeminentă în dezvoltarea endocrinologiei și a chimiei hormonale în Harkov, un oraș care a devenit mai apoi unul dintre centrele de vârf ale științei biomedicale din URSS. El a adus o mare contribuție în dezvoltarea endocrinologiei clinice, a vehiculat ideea rolului important al sistemului nervos central în patogeneza bolii Graves, a fost interesat de problemele de etiologie, patogeneză, clinică și tratamentul tulburărilor de metabolism al carbohidraților și celui hidro-salin. Ca student al lui I.I. Mechnikov, Konstantin Nikolaevich era implicat şi în cercetări privind fagocitoza, complementul și anticorpii.

Tot el a înaintat o ipoteză despre prezența formelor extrapancreatice de diabet zaharat cauzate de hipertrofia unor alte glande endocrine (1912). Ipoteza propusă de el a fost prototipul ideilor moderne despre rolul hormonilor contrainsulinici (contrainsulari) în patogenia diabetului zaharat. Tot el a făcut un studiu al medicamentului antidiabetic din seria guanidin-sintalinei în clinică, iar elevul său V.M. Kogan-Yasny (vezi mai jos) a folosit insulina izolată după propria sa metodă pentru tratament. (1923).

Trebuie remarcat, că reformele din Rusia au contribuit mult și la mișcarea pentru emanciparea femeii. Puțini dintre luptătorii actuali pentru egalitatea de sexe își amintesc, că anume în Imperiul Rus, femeile au fost pentru prima dată în Europa egalate cu bărbații în ceea ce privește drepturile la vot electoral. Acest lucru s-a întâmplat în Marele Ducat al Finlandei în 1906 (Finlanda pe atunci fiind gubernie rusească).

A doua jumătate a secolului al XIX-lea în Rusia este remarcabilă și prin faptul că, pentru prima dată, învățământul superior feminin, inclusiv medical, la fel a evoluat. La primul din Europa Institut Medical pentru Femei din Sankt Petersburg (1897) în 1910-1916, s-au adăugat încă șase universități și cursuri superioare, care au pregătit femei doctorițe. Femeile savante rusoaice – în chimie, matematică, medicină – au fost printre primele femei-profesor din lume în aceste domenii ale cunoașterii. De exemplu, printre fondatorii medicinei translaționale mondiale în celebra „Clinica fiziologică” I.P. Pavlov la departamentul S.P. Botkin (1832-1889) din AMMI - au fost surorile Nadejda Olimpievna Ziber-Shumova (1856-1916) și Ekaterina Olimpievna Shumova-Şimanovskaya (1852-1905), care au avut o contribuție semnificativă în dezvoltarea științei medicale mondiale.

Mai trebuie amintit faptul, că printre primii cercetători ai histofiziologiei pancreasului a fost o femeie-om de știință - Klavdia Petrovna Ulezko-Stroganova (1858-1943). Originară din Sankt-Petersburg, ea a absolvit Cursurile de Medicină pentru Femei de la Spitalul Nikolaev și a activat în obstetrică, ginecologie, fiziologie și fiziopatologie toată viața sa [22]. În articolul ei „Despre structura pancreasului în condițiile repausului și activității .” [60], ea a fost prima care a sugerat, că există structuri separate în acest organ implicate în secreția internă. Profesor de fiziologie normală și patologică (1928) K.P. Ulezko-Stroganova din 1903 a activat la Institutul de Obstetrică și Ginecologie și a decedat fiind până la sfârșitul vieţii în funcția de director al acestei instituții, la locul de muncă, în timpul blocadei de iarnă a Leningradului la 11 decembrie 1943 [22].

Un alt om de știință, medic remarcabil, Aleksey Aleksandrovich Kulyabko (1866-1930), originar din Omsk, un absolvent format la gimnaziul Vernenskaya și al Universității din Sankt-Petersburg, care cunoștea 10 limbi, student al oamenilor de știință proeminenți cum au fost Philip Vasilyevich Ovsyannikov (1827-1906), Ivan Mihailovici Secenov (1829-1905) și I.I. Mechnikov, fiziolog și fiziopatolog, care a studiat și la AMMI și la

Universitatea din Tomsk (Siberia), a activat mai apoi la universitățile din Sankt-Petersburg, Kazan și Tomsk și la Institutul Central al Muncii din Moscova.

A.A. Kulyabko a devenit cunoscut ca descoperitor al automatismului cardiac (1903) și fondatorul resuscitarii cardiace și al transplantologiei (în 1902 a restabilit activitatea inimii umane într-un experiment la 20 de ore după deces), a efectuat primele experimente privind revitalizarea peștilor (1906) și câinilor (1923). El împreună cu un alt absolvent al Universității din Sankt Petersburg și student al lui Mechnikov și Metalnikov, a creat primul model din lume de miocardită și aritmie autoimună folosind anticorpi în țesutul cardiac - cardiocitotoxine [22, 61 , 62] .

Contribuția lui A.A. Kulyabko în diabetologie constă în faptul, că în 1904 a făcut una dintre primele încercări din lume de a trata diabetul zaharat cu extracte din pancreas la pești. Independent de el, aceleași experimente au fost întreprinse la acea vreme de medicii scoțieni John Rennie și Thomas Fraser (citat din [16]).

Capitolul 35.
Adepții lui L.V. Sobolev

În Rusia sovietică din anii 1920, știința și educația au avut un sprijin larg din partea noilor autorități. Astfel, la Petrograd în acești ani, nu numai că toate cele 11 universități civile care existau înainte de revoluție au continuat să funcționeze, dar lor li s-au adăugat încă 12 universități nou deschise, inclusiv medicale, la fel au continuat să funcționeze și toate universitățile militare. Numărul școlilor gimnaziale s-a dublat, iar numărul elevilor din orașe a depășit nivelul din 1913, deși populația a scăzut mult în anii războaielor și ai tulburărilor sociale [63].

Cât priveşte cercetarea,in special, şi aici noile autoritaţi au fost loiale,creîndu-se mai multe Institute şi Centre ştiinţifice noi,ceea ce a permis dezvoltarea continuă a Ştiinţei. Astfel insulina umană a fost obținută de chimiștii și farmaciștii sovietici deja în 1923. Iar rolul decisiv aici l-a avut şcoala Harkov de endocrinologie și chimie hormonală, creată de absolvenți ai Universității Imperiale Harkov, alma mater-ul lui I.I. Mechnikov. În 1923, în laboratorul academicianului Vasily Yakovlevich Danilevsky (1852-1939) și Viktor Moiseevich Kogan-Yasny (1889-1958) a fost obținută prima insulină umană (Fig. 17), testată mai târziu în clinica aceluiași profesor K.N. Gheorghievsky (vezi. mai sus) [16, 22]. Șeful acestui proiect de succes V.Ya. Danilevsky este o figură din Epoca de Argint, originar din Harkov, fiul unui ceasornicar, medaliat cu aur al unui gimnaziu local și un student excelent, care a devenit mai târziu un fiziolog renumit.

V.M. Kogan-Yasny (1889-1958), originar din Poltava, student al universității din Harkov, elev al lui K.N. Gheorghievsky, a activat militar și

terapeut în anii 1922-23. A fost primul din URSS, care a studiat efectul insulinei. Majoritatea lucrărilor sale clinice și experimentale sunt dedicate problemelor de endocrinologie, bolii ulcerului peptic și hipertensiunii arteriale.

V.M. Kogan-Yasny (împreună cu profesorul - K.N. Gheorghievsky) a fost unul dintre fondatorii celei mai vechi reviste medicale din Ucraina „Analele medicinii”. În 1919, împreună cu V.Ya. Danilevsky, a participat activ la crearea Institutului Organoterapeutic (acum IPEP AMNU numit V.Ya.Danilevsky), apoi a participat şi la crearea Institutului de Nutriție (1931) și a stațiunii "Berezovskiye Mineralnye Vody". Cu participarea lui directă la Harkov s-a deschis prima clinică endocrinologică și un dispensar antidiabetic.

În 1926, la al IX-lea Congres al Medicilor URSS de la Moscova, la propunerea lui V.M.Kogan-Yasny și a celebrului terapeut D. D. Pletnev (1871—1941) delegații au luat următoarea hotărâre: Comitetul, conform deciziei Congresului propune crearea unui organ pentru a obține cât mai rapid posibil producerea de insulină în cantități suficiente și importul nestingherit fără taxe vamale cu vânzarea acesteia de către farmacii la preț de cost pentru toți pacienții cu diabet zaharat”[16].

Dar, poate, unul dintre cei mai străluciți moştenitori ai lui L.V. Sobolev a fost fondatorul școlii de endocrinologi din Leningrad Vasily Gavrilovici Baranov, potrivit unor surse, primul din URSS care în 1922 a folosit insulina pentru tratamentul diabetului zaharat, la doar câteva luni după finalizarea experimentelor lui F.G. Banting și Ch. Best. Merită să vorbim mai detaliat despre acest mare și strălucit diabetolog.

Academicianul Academiei de Științe Medicale a URSS Vasily Gavrilovici Baranov (1900-1998) a fost unul dintre cei mai mari diabetologi nu numai din țara noastră. S-a născut la Gatchina, în familia administratorului vânătorii regale Gabriel Petrovici Baranov (1855 - după 1910) și guvernanta contelui Iulia Ivanovna Baranova (1861-1934). Familia avea 10 copii, trei frați și șapte surori. Fratele mai mare Vasily, socialist-revoluționar, a fost arestat și executat la vârsta de 23 de ani pentru activități teroriste revoluționare, devenind prototipul unuia dintre eroii din „Povestea celor șapte spânzurați” de celebrul scriitor rus al Epocii de Argint. L.N. Andreev (1871-1919) După absolvirea școlii reale Gatchina și a Academiei de Medicină Militară (1923), V.G. Baranov a fost inițial medic militar şi primul din URSS care a folosit insulina de import în tratamentul diabetului zaharat. Din 1925 începe să activeze la Departamentul de Terapie al Institutului de Stat pentru Formarea Avansată a Medicilor din Leningrad (LenGIDUV), sub îndrumarea profesorului Ya.A. Lovitsky, un student al remarcabilului fiziopatolog și imunolog rus E.S. Londra (1869-1939). La scurt timp, la LenHIDUV a fost organizată o secție de endocrinologie

Baranov, care a pus începutul școlii de endocrinologie clinică de la Leningrad [64, 65]

În 1932, la spitalul numărul 16 numit V.V. Kuibyshev (redenumit Spitalul Mariinsky pentru Săraci), a fost creat departamentul de endocrinologie al Institutului de Medicină Experimentală, condus de acelaşi V.G. Baranov [66]. În același an, el a organizat și condus secția de endocrinologie și clinica terapeutică a Institutului de Medicină N1 din Leningrad (IML-1), rector fiind academicianul Academiei de Științe Medicale a URSS profesorul G.F. Lang. În 1939 V.G. Baranov și-a susținut teza de doctorat pe tratamentul pacienților cu diabet zaharat. Sub conducerea lui, pentru prima dată în URSS, a fost organizat un departament de endocrinologie pentru copii [64].

In 1963 in LenGIDUv V.G. Baranov a creat Departamentul de Endocrinologie, care a format aproximativ 45.000 de endocrinologi din toate republicile URSS. Toate acestea indică marele rol al său în crearea endocrinologiei științifice și practice. 19 teze de doctorat și peste 50 de teze de master au fost susținute sub îndrumarea și consultanța lui.Elevii săi au condus și conduc departamentele și cursurile de endocrinologie din Tbilisi (Prof. V.P. Iverieli), Tașkent (Prof. E.G. Kayumov), Dușanbe (Prof. S.Sh. Anvarova), Kazan (Prof. V.V. . Talantov), Chișinău (prof. Z.G. Anestiadi), Khabarovsk (prof. A.M. Sarvanov) și multe alte orașe ale mai multor țări [64].

V. G. Baranov a scris șapte monografii și manuale de valoare și peste 200 de articole științifice. Multe rezultate și concepte științifice și practice ale lui erau profetice și aveau o prioritate mondială. Datorită literaturii medicale în limba rusă puțin cunoscută în țările occidentale și a acordurilor științifice limitate ale medicilor din URSS cu alte țări, aceștia au fost apoi „redescoperiți” și recunoscuți de diabetologii străini cu inovații de pionierat puse în practică.

În acest context, în 1926, V.G. Baranov a fost primul, care a formulat principiul compensării diabetului zaharat, bazat pe normalizarea obligatorie a glicemiei în timpul zilei și eliminarea glicozuriei [64]. Acest principiu de compensare a diabetului este acum general recunoscut și obligatoriu în tratamentul pacienților cu diabet, ceea ce a fost consemnat în buletinul OMS nr. 310 (1966) și în Ordinul ministrului sănătății al URSS nr. 355 din mai 1971. În străinătate, se obișnuiește să se facă referire la rezultatele studiului pentru controlul și complicațiile diabetului (DCCT) 1982-1993 ca sursă primară a acestui concept, dar pentru endocrinologii școlii lui V.G. Baranov ea devenise de multă vreme o practică de rutină.

V.G. Baranov a dezvoltat, de asemenea, principiile terapiei cu insulină, a căror esență este următoarea:

1. Cantitatea de alimente bogate în carbohidrați din alimentația aceluiași pacient ar trebui să fie constantă pentru o lungă perioadă de timp.

2. Consumul de alimente bogate în carbohidrați trebuie să fie distribuit corespunzător în timpul zilei, în conformitate cu curba de acțiune a unui anumit medicament insulinic la un anumit pacient.

3. Este inacceptabilă includerea alimentelor, care conțin carbohidrați absorbiți rapid în alimentația pacienților cu diabet zaharat - zahăr, miere, etc. Aceste alimente sunt folosite doar pentru stoparea stărilor de hipoglicemie critică.

În prezent, toți diabetologii din țară și străinătate în tratamentul pacienților cu diabet au ajuns, în sfârșit la un consens, că este necesar ca fiecare pacient să atingă o normoglicemie și aglucozurie stabile, ceea ce conduce nu numai la prevenirea dezvoltării angiopatiilor diabetice și a altor complicaţii severe ale diabetului zaharat, dar în unele cazuri chiar la remisia acestuia [64, 65]. În 1932, el a introdus conceptele de insuficiență de insulină absolută și relativă. Astfel, V.G. Baranov a dovedit în mod convingător rolul principal al deficitului de insulină și al decompensării pe termen lung al diabetului zaharat în dezvoltarea retinopatiei și neuropatiei diabetice și importanța tratamentului adecvat al diabetului, ca factor de bază, care poate inhiba dezvoltarea și progresia angiopatiilor diabetice și a aterosclerozei [63].

Un exemplu în acest sens este următoarea observație.

Unul dintre autorii acestui Capitol (Yu.I. Stroyev) a avut onoarea de a comunica frecvent cu V.G.Baranov în timpul consultațiilor și examenelor clinice ale pacienților endocrinologici la Spitalul Mariinsky. În 1973, un pacient pe nume Pogsky în vârstă de 86 de ani (apropo, nepotul celebrului chirurg elvețian Caesar Roux) era internat în secția de spital supravegheată de Yu. I. Stroyev, fiind suspectat de pneumonie. Suferind de la o vârstă fragedă de diabet zaharat și făcând injecții cu insulină timp de 50 de ani (!), acest pacient inteligent și extrem de punctual practic nu a avut complicații tipice pentru un astfel de diabet, cu excepția angiopatiei moderate a vaselor retiniene. În comunicarea personală cu V.G. Baranov Yu.I. Stroyev l-a întrebat pe ilustrul endocrinolog cum, în opinia sa, un pacient care a injectat insulină timp de o jumătate de secol a reușit să evite complicațiile vasculare. Întrebând numele de familie al pacientului, V.G. Baranov surâzând a răspuns: „Da, acesta este același pacient căruia i-am prescris pentru prima dată tratament cu insulină la Petrograd în 1923! Și nu este surprinzător că nu are complicații grave ale diabetului. Este german de naționalitate. Așa că nu e de mirare - a urmat cu scrupulozitate și pedantizm toate recomandările medicului ca un adevărat neamț!” [16].

Mai târziu V.G. Baranov a extins principiul compensării tulburărilor hormonale și metabolice la tratamentul tuturor bolilor endocrine, care apar cu hiper- sau hipofuncție a glandelor respective.

Un alt merit deosebit al lui V.G. Baranov este dezvoltarea unei clasificări a diabetului zaharat, în care a combinat formele insulino-dependente (IDDM) și non-insulino-dependente (NIDDM) ale bolii numite diabet zaharat „spontan” [66].

Astfel, clinicianul-endocrinolog V.G. Baranov, cu gândirea sa științifică strălucită, a creat baza distrugerii naturale a „zidului Berlinului” artificial pe care diabetologii din a doua jumătate a secolului al XX-lea l-au ridicat între cele două tipuri de diabet zaharat [65]. Examinând foarte succint dezvoltarea timpurie a diabetologiei în Rusia și URSS observîm o continuitate - de la iluștrii reprezentanți ai Epocii de Argint până la succesorii și moștenitorii cauzei lor. Fără îndoială, Leonid Vasilyevich Sobolev a fost cel mai strălucit, dar nu singurul, nici prima și nici ultima „vioară” din această galaxie a diabetologilor ruși.

În concluzie, am dori să cităm următoarea frază înțeleaptă a fondatorului diabetologiei experimentale, născut în Imperiul Rus, Oscar Minkovsky:

„INSULINA ESTE UN REMEDIU PENTRU PACIENŢII INTELIGENȚI...”.

BIBLIOGRAFIE (Partea 8)

1. *Churilov L.P.* “Your Epoch is not for trying, It’s for living and for dying…”. Psychiatr. Danub. 2016; 28(2): 191—208.
2. *Солод О.В., Алексеев В.В.* Дедушка русской химии. Вестник Санкт-Петербургск. ун-та. Сер. 4. Химия. 2014; 59(3): 418—426.
3. *Колпак Е.П., Столбовая М.В.* Эволюция системы образования в России (IX-XIX вв.): учебное пособие. Казань: Бук, 2019: 222 с. дата доступа: 6.12.2020).
5. *Churilov L.P.* Eponymous but no longer anonymous: Hard life and long fame of Russian physicians. Proceeding I. Who was Doctor Zivert? Vestnik of Saint Petersburg University. 2016; 2: 82-90.
6. *Клевалина Н.* Цитадель Этель Войнич. Вокруг света, 2005; 7: URL: article/1026/ (дата доступа: 6.12.2020).
7. *Шипилов А.В.* Зарплата российского профессора в её настоящем, прошлом и будущем. Alma mater — Вестн. Высш. Школы, 2003; 4: 33-42.
8. *Кудинов О.А.* Оплата научно-педагогического труда в Российской империи в начале XX века. Юридическое образование и наука, 2005; 1: 40-41.
9. *Интернет-ресурс,* URL: (дата доступа: 6.12.2020).
10. *Редько А.А.* ЗДРАВООХРАНЕНИЕ РОССИИ В ЦИФРАХ И ФАКТАХ ЗА СТО ПОСЛЕДНИХ ЛЕТ. Здоровье - основа человеческого потенциала: проблемы и пути их решения. 2017; 12(2): 475-48
11. *Куликов И.* Земская реформа / История России и ее ближайших соседей. Т. 5. – ч. 2. От дворцовых переворотов до эпохи Великих реформ. М.: Аванта, 1997: 466-471.
12. *Самойлов В.О.* История российской медицины. М.: Эпидавр, 1997: 200 с.
13. *Зайчик А.Ш., Чурилов Л.П., Чурилов Р.Л.* Быть здоровым или иметь здоровье? Сообщение II. Общественная медицина и ее экономические основы. Актуальные проблемы транспортной медицины. 2013; 2(32): 21-30.
14. *Вересаев В.В.* Записки врача. С/соч. в 5 т., т. 1.6 М.: Правда, 1961:
15. *Романов Б.* Уровень жизни в 1913 году: сравнение с СССР и современной РФ. URL: https://echo.msk.ru/blog/fedor/929486-echo/ (дата доступа: 6.12.2020).
16. *Чурилов Л.П., Строев Ю.И., Ахманов М.С.* Очерки истории медицины. Биографические эссе. – СПб.: СпецЛит, 2015. – 447 с. position=1 (дата доступа 5.12.2020).

18. *Агеев А.К.* Жизнь и деятельность. Л.В. Соболева. Архив патологии. 1971; 33(7) 44-45, 82-86.
19. *Шурубкин М.* Леонид Васильевич Соболев – первооткрыватель инсулина. Интернет-ресурс.
URL: https://www.muzey-trubchevsk.ru/index.php/iz-istorii/tserkvi/item/243-leonid-vasilevich-sobolev-pervootkryvatel-insulina#_ftnref10 (дата доступа: 6.12.2020).
20. *Интернет-ресурс.* URL: www.karachev-city.ru/(дата доступа:
21. *Ахманов М.С.* Леонид Васильевич Соболев, 1876-1919: непризнанный гений. Здоровье – основа человеческого потенциала: проблемы и пути их решения. 2014; 9(2): 888-902.
22. *Никберг И.И.* Вклад отечественных ученых-медиков в теоретическую клиническую эндокринологию. Междунар. эндокринол. ж. 2013; 5(53): 132-137.
23. *Тренделенбург П.* Гормоны. Их физиология и фармакология. М. – Л.: Медгиз, 1936; 2: 464 с.
24. *Российский Д.М.* Систематический указатель русской литературы по эндокринологии и органотерапии с 1860 до 1926 гг. М., Л.: Госиздат, 1926: 93 с.
25. *Российский Д.М.* Очерк истории развития эндокринологии в России. М. : Изд. авт., 1926: 16 с.
26. *Соболев Л.В.* К морфологии поджелудочной железы. Под ред. и с предисл. проф. Д.М. Российского М.: ГИМЛ, 1950, 160 с.
27. *Российский Д.М.* Л.В. Соболев и его работы по изучению островкового аппарата поджелудочной железы. Предисловие к книге Л.В. Соболева «К морфологии поджелудочной железы», М.: ГИМЛ, 1950, с. 3-12.
28. *Квасов Д.Г., Федорова-Грот А.К.* Физиологическая школа И.П. Павлова: портреты и характеристики сотрудников и учеников. Л.: Наука, 1967: 299 с. [О Л.В. Соболеве – на с. 228].
29. *Баранов В.Г.* К истории открытия инсулина. Клин. мед. 1949; 27(4):21-23.
30. *Салямон Л.С.* О некоторых факторах, определяющих восприятие нового слова в науке. Научное открытие и его восприятие. М: Наука, 1971: 95-114.
31. *Сорокина Л.А.* Леонид Васильевич Соболев (1876-1919): у истоков открытия инсулина. Артериальная гипертензия. 2010; 16(5): 526-528.
32. *Сорокина Л.А.* Леонид Васильевич Соболев (1876-1919): у истоков открытия инсулина. Сахарный диабет. 2013; 1: 103-105.

33. *Мельниченко Г.А., Кандрор В.И., Маколина Н.П., Иванова Н.Д.* К истории развития эндокринологии в России. Леонид Васильевич Соболев. Пробл. Эндокринол. 2012; 2: 71-72.
34. *Цыган В.Н.* А.И. Яроцкий: на пороге великих открытий в физиологии, СПб.: Гуманистика, 2005: 375 с.
35. *Соболев Л.В.* К морфологии поджелудочной железы при перевязке ее протока, при диабете и некоторых других условиях. Дисс. на степень д-ра мед. СПб.: ИВМА, 1901: 127 с. илл.
36. *Opie E.L.* On the relation of chronic interstitial pancreatitis to the islands of Langergans and to diabetes mellitus. J. Exp. Med. 1901 Jan 15; 5(4):397-428. doi: 10.1084/jem.5.4.397.
37. *Bliss M.* The discovery of insulin. Chicago, Toronto: Univ. Press-McClelland & Stewart Ltd., 1982: 304 p.
38. *Строев Ю.И., Чурилов Л.П.* Эндокринология как междисциплинарная область медицины: ее становление и перспективы развития. Клин. патофизиол. 2016; 22(2): 3-24.
39. *Климов А.Н., Парфенова Н.С., Голиков Ю.П.* К 100-летию создания холестериновой модели атеросклероза. Биомед. хим. 2012; 58(1): 5-11.
40. *Bang I.* Der Blutzucker. Wiesbaden: Verlag von J. F. Bergmann, 1913: 192 S.
41. *Тодоров Й. Т.* Клинические лабораторные исследования в педиатрии. Пер. с болгарск. под ред. доц. Г. Г. Газенко. 4-е рус. изд. София: Медицина и физкултура, 1963: 874 с.
42. *Пенчев И.* Захарна болест. София, Медицина и физкултура. 1966: 445 с.
43. *Staub H.* Untersuchungen über den Zuckerstoffwechsel des Menschen. I Mitteilung. Z. Klin. Med. 1921; 91: 44-60.
44. *Traugott K.* Über das Verhalten des Blutzuckerspiegels bei Wiederholter und verschiedener Art enteraler Zuckerzufuhr und dessen Bedeutung für die Leberfunktion. Klin. Woch. 1922; 1: 892-894.
45. *Nelson N.* A Photometric Adaptation of the Somogyi Method for the Determination of Glucose. J. Biol. Chem. 1944; 153: 375—380.
46. *Somogyi M.* Notes on sugar determination. J. Biol. Chem. 1952; 195(1):19—22, 286.
47. *Насонкин О.С., Коровин А.Е., Чурилов Л.П.* История легендарной «Группы №1 по изучению шока» и ее выдающийся вклад в военную медицину. Клин. патофизиол., 2020; 26(2): 100-117.
48. *Banting F. G., Best C.H., Collip J.B., Campbell W.R., Fletcher A.A.* Pancreatic extracts in the treatment of diabetes mellitus: preliminary report. Can. Med. Assoc. J. 1922; 12(3): 141-146.

49. *Barron M.* The Relation of the Islets of Langerhans to Diabetes with Special Reference to Cases of Pancreatic Lithiasis // Surg. Gynecol. & Obstet. 1920; 31(5): 437-448.
50. *Longley R.* The Evolution of American Isolationism. ThoughtCo, Aug. 29, 2020, URL: thoughtco.com/the-evolution-of-american-isolationism-4123832 (accessed: 6.12.2020).
51. *Чурилов Л.П.* Великие антиподы. Диабет. Образ жизни. 2014; 4: 3-8.
52. *Sobolew L.W.* Zur normalen und pathologischen Morphologie der inneren Secretion der Bauchspeicheldrüse. Archiv für pathologische Anatomie und Physiologie und für klinische Medicin. 1902; 168(1): 91-128.
53. *de Leiva-Hidalgo A., Brugués E., de Leiva-Pérez A.* The True Banting and Best Story: The Priority Rule and the Discovery of the Antidiabetic Hormone. In: Jörgens V, Porta M (eds): Unveiling Diabetes - Historical Milestones in Diabetology. Front Diabetes. Basel: Karger, 2020; 29: 84—102. https://doi.org/10.1159/000506561.
54. *Whipple A.O.* Islet cell tumors of the pancreas. Can. Med. Assoc. J., 1952; 66(4):334-342.
55. *Opie E.L.* Ssobolew and Insulin. Can. Med. Assoc. J. 1952; 67(5): 482.
56. *Интернет-ресурс.* URL: https://ru.wikipedia.org/wiki/ Соболев,_Леонид_Васильевич (дата доступа: 6.12.2020).
57. *Ахманов М.С., Чурилов Л.П.* КОРОТКАЯ ЖИЗНЬ И ДОЛГАЯ СЛАВА ПАУЛЯ ЛАНГЕРГАНСА. Здоровье - основа человеческого потенциала: проблемы и пути их решения. 2015; 10(2): 888-903.
58. *Русская семья на фоне эпохи: Воспоминания, письма.* СПб.: Нестор-История. 2011: 504 с.
59. *Георгиевский К.Н.* Из наблюдений над применением препаратов панкреатической железы при сахарном диабете: Сообщено в заседании Общества Русских Врачей 10 окт. 1896 г. СПб.: тип. М.М. Стасюлевича. 1896: 26 с.
60. *Улезко-Строганова К.П.* О строении поджелудочной железы при условии ее покоя и деятельности. Врач, 1883; 21: 323-324.
61. *Интернет-ресурс*. URL: wiki/Кулябко,_Алексей_Александрович (дата доступа: 6.12.2020).

62. . *Кулябко А.А., Метальников С.И.* О кардиотоксической сыворотке (опыты на изолированном сердце). Известия Императорской Академии наук. 1902; 17(1): 101-107.

63. *Интернет-ресурс*.
URL: http://www.cervantes148.ru/pdf/history_spb/9klass/

Петроград-Ленинград%20в%201920-1930-е%20годы.1.pdf(датадоступа:

64. *Сильницкий П.А.* Василий Гаврилович Баранов. СПб.: Издательский дом СПбМАПО, 2004: 31 с.
65. *Патракеева Е.М.* Василий Гаврилович Баранов (1899-1988). К 115-летию со дня рождения великого ученого. Сахарный диабет. 2014; 17(1): 89-92. https://doi.org/10.14341/DM2014189-92
66. *Емельянов О.В.* Мариинская больница (1803—2003). Под ред. Н.А. Белякова. СПб.: Хромис, 2004: 447 с.

PARTEA A NOUA
DEZVOLTAREA TEHNOLOGIILOR DE VIITOR ÎN INSULINOTERAPIA DIABETULUI ZAHARAT

La realizarea acestei părţi importante a cărţii au contribuit:

Corneliu Agache,
Reprezentanţa Companiei Novo Nordisk din RM

Anatolie Baciu,
Institutul de Fiziologie şi Sanocreatologie al USM

Analogi de insulină cu diverse mecanisme de acţiune – produşi ai tehnologiilor de vârf în biomedicină

Descoperirea insulinei a fost unul dintre cele mai fericite dar şi dramatice evenimente din istoria tratamentului diabetului zaharat. Se crede că prima utilizare clinică a insulinei a avut loc în 1922, după izolarea acesteia cu un an mai devreme [74].

În ultimii 100 de ani, analogii de insulină au fost elaborați, datorită diverselor inovații farmacologice. De fapt, tendința de progres a acestor inovații se caracterizează prin încercări de a imita secreția fiziologică hormonală de către țesutul insular pancreatic [19, 44]. Se poate afirma sigur, că s-au realizat succese importante în dezvoltarea preparatelor de insulină de origine exogenă. Cu toate acestea, există o nevoie urgentă de a crește flexibilitatea metodelor de tratament, de a reduce efectul hipoglicemiant al medicamentelor utilizate și de a îmbunătăți calitatea vieții pacienților [32, 44]. Pentru a depăși aceste obstacole în utilizarea analogilor de insulină în tratamentul diabetului zaharat se urmăresc inovațiile actuale și viitoare, diferitele căi alternative de administrare și tehnologiile în buclă închisă [72].

În paralel cu evoluțiile tehnologice, cercetările sunt în plină desfășurare în ce privește cele mai promițătoare terapii pentru diabetul zaharat, în special, căile alternative de administrare a insulinei, care diferă de administrarea subcutanată tradițională și absorbția medicamentului, precum și tehnologiile bazate pe feedback, care controlează dinamic livrarea în funcție de profilurile de glucoză în timp real [14]. Analogii de insulină cu acțiune rapidă și lungă (aspart, lispro și glargin) au fost deja obținuți datorită posibilității de modificare a secvenței de aminoacizi a insulinei [72].

Deci, modificările ratei de conversie a hexamerului în monomer pot fi realizate pe trei căi principale: 1) prin modificarea secvenței de aminoacizi a insulinei; 2) adăugarea de componente de acizi grași capabili să modifice legătura dintre hexameri și să influențeze legarea acestora de albumină în fluxul sanguin; 3) utilizarea aditivilor, care reglează viteza de absorbție a insulinei [43].

A fost obținut un preparat cu acțiune rapidă, datorită utilizării de aditivi (niacinamidă, L-arginina și citrat), care ajută la accelerarea disocierii hexamerilor. Dezvoltarea insulinei cu acțiune ultrarapidă a devenit posibilă prin utilizarea unui aditiv (treprostinil) ce provoacă o vasodilatație locală [72].

Dimpotrivă, experimentele cu adăugarea de lanțuri laterale de acizi grași și acid glutamic au arătat, că acest lucru contribuie la formarea depozitelor de multihexameri și la legarea albuminei din sânge. În același timp, profilurile de acțiune ale analogilor cu acțiune prelungită sunt întinse în timp, ceea ce duce la dezvoltarea insulinei bazale extra-long [72].

Tendințele de dezvoltare a tehnologiilor de producere a analogilor pot fi caracterizate prin apariția posibilității de a asigura similaritatea profilurilor farmacocinetice cu secreția prandială endogenă, dar cu un debut mai rapid al acțiunii, o realizare mai timpurie a efectului de vârf și o durată redusă de acțiune [45, 67].

Analogii în curs de apariție dobândesc proprietăți farmaceutice, care facilitează utilizarea insulinei: stabilitate farmacodinamică suficientă, reproductibilitate bună a acțiunii, unde durata acestei acțiuni a medicamentului este apropiată de cea fiziologică. Cu toate acestea, încercările de aplicare în practica clinică nu sunt atât de perfecte pe cât era de așteptat. Desigur, într-un cadru clinic, decizia despre care insulină este cea mai potrivită pentru un pacient trebuie să se bazeze pe dovezi solide [13].

Progrese semnificative în tehnologiile pentru sinteza de noi analogi umani pot fi realizate prin utilizarea tehnologiei recombinante. Totuşi, scopul final al progresului în insulino-terapie este eliminarea nevoii de administrare exogenă și restabilirea capacității funcționale a pacienților de a produce și utiliza propria insulină. Între timp elaborarea de noi sisteme pentru introducerea și livrarea ei progresează continuu și include deja seringi, pompe de perfuzie, injectoare cu jet și stilouri injectoare pentru seringi. Totuşi, injecțiile subcutanate rămân metoda tradițională și cea mai previzibilă de administrare.

Principalul dezavantaj al formelor actuale de insulinoterapie care trebuie depășit, este natura lor invazivă. În diabetul de tip 1, un bun control glicemic necesită de obicei cel puțin trei sau mai multe injecții pe zi. Injectoare rapide, pompe de perfuzie, ace mai ascuțite și stilouri au fost elaborate pentru a reduce suferința pacientului și pentru a asigura respectarea regimurilor de insulină prin progresul metodelor de administrare și livrare a acestor preparate ce se află într-o ascendență continuă (fig. 1).

În prezent, unele abordări non-invazive în procedurile de eliberare și administrare sunt investigate și testate experimental. Succesul noilor soluții tehnologice în metodele de administrare și livrare a medicamentului prin fluxul sanguin va asigura capacitatea de reducere în mod eficient și previzibil al nivelurilor de glucoză din sânge, minimizând în același timp riscul de complicații diabetice.

Noile metode dezvoltate și studiate includ modelul de pancreas artificial cu sistem închis, precum și sisteme bazate pe următoarele căi de administrare și eliberare a insulinei: transdermic, bucal, oral, pulmonar, nazal, ocular și rectal. Există o gamă tot mai largă de opțiuni tehnice pentru optimizarea administrării și eliberării preparatelor în fluxul sanguin, care continuă să fie îmbunătățite și testate în practica experimentală și clinică.

După cum se știe, administrarea intravenoasă a fost efectuată pentru prima dată în 1974 [63, 76], iar mai apoi în 1978 a fost utilizată perfuzia

subcutanată continuă cu doze mici [27]. Tehnica de perfuzie subcutanată continuă de insulină (CSII) este un sistem de pompă. El imită mecanismul fiziologic natural al producției zilnice de către țesutul insular al pancreasului, fără ocolire prin ficat (fig. 2).

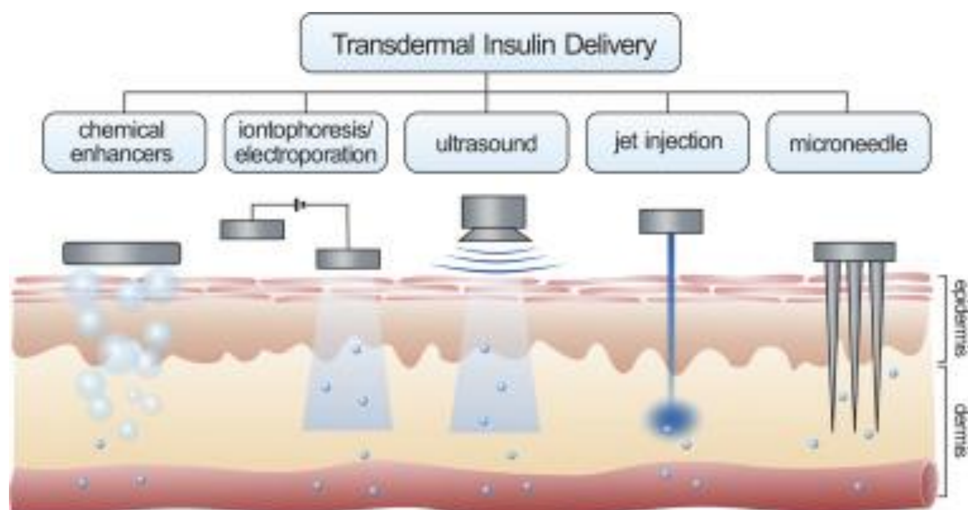


Figura 1. Diverse soluții tehnologice pentru a îmbunătăți administrarea de insulină prin bypass transdermic [Zhang Yuqi, et al., 2019]
Рисунок 1. Различные технологические решения для улучшения трансдермальной доставки инсулина [Zhang Yuqi, et al., 2019]
Figure 1. Various technological solutions to enhance transdermal bypass insulin delivery [Zhang Yuqi, et al., 2019]

Important este că sistemul CSII oferă o perfuzie continuă 24/7 care poate fi personalizată și ajustată la nevoile specifice ale pacientului în mod individual. O doză strict individualizată și ajustată de preparat se administrează printr-un set de perfuzie special adaptat în acest scop. Mai mult, utilizarea unei pompe elimină necesitatea schimbării locului de injectare și oferă un grad mai mare de libertate, flexibilitate și spontaneitate în viața de zi cu zi a pacientului [79]. Cu toate acestea, metoda de tratare a diabetului bazată pe utilizarea unei pompe este costisitoare în comparație cu metodele, care folosesc seringi și fiole tradiționale. O meta-analiză a rezultatelor utilizării sistemului pompei, în comparație cu datele din injecții multiple zilnice la adulți și adolescenți cu diabet zaharat de tip 1, a arătat că sistemul CSII asigură o scădere mai pronunțată a nivelului de hemoglobină glicată la pacienții adulți pe fondul scăderii frecvenței hipoglicemiei. Totuşi, încă nu este posibil să se identifice un efect pozitiv foarte pronunțat al utilizării sistemului CSII la pacienții cu diabet de tip 2 [48].

O soluție originală pentru optimizarea administrării și eliberării de insulină a fost găsită prin utilizarea stilourilor injectoare cu seringi în practica largă. Aceste stilouri sunt mai favorabile şi mai atractive decât flacoanele și seringile obișnuite tradiționale datorită compactității și compatibilității lor (fig. 3) [62].

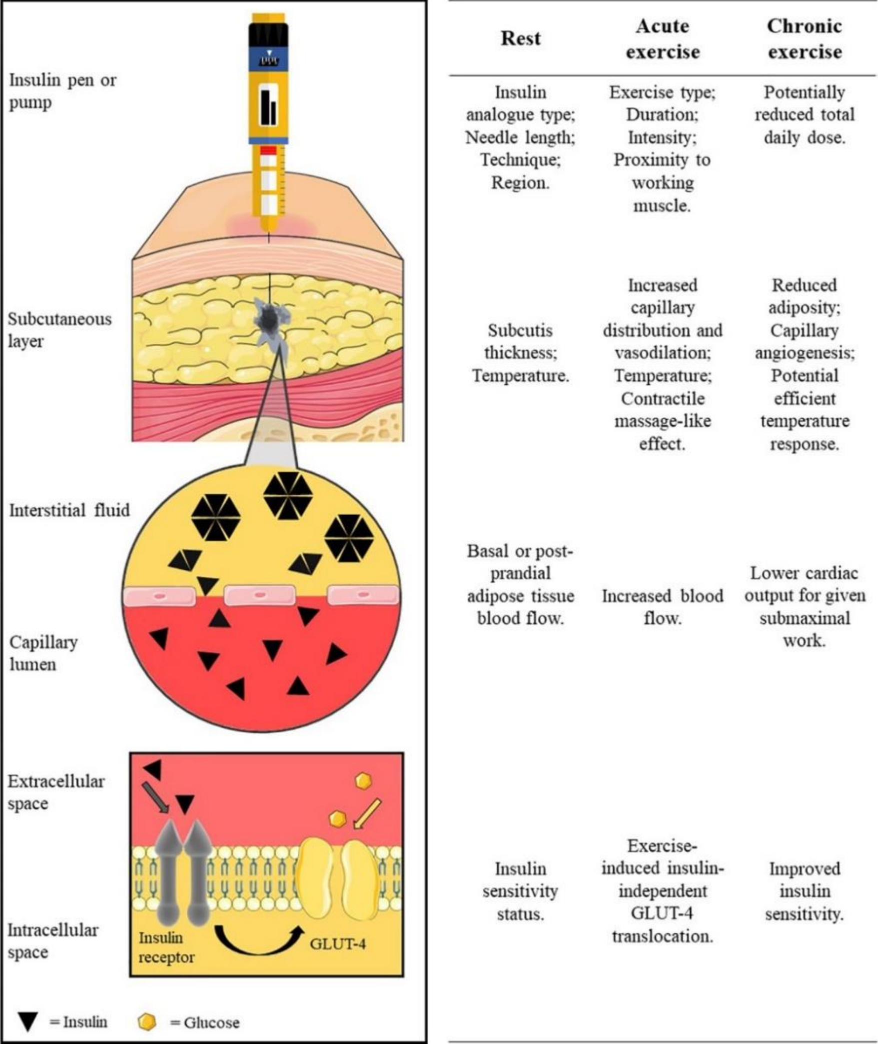


Figura 2. Schema de utilizare a unui dispozitiv (pompa de insulină) pentru livrarea subcutanată a medicamentului în spațiul interstițial și lumenul capilar [Pitt Jason P., et al., 2020]

Рисунок 2. Схема использования устройства (инсулиновой помпы) для подкожной доставки лекарственного средства в интерстициальное пространство и просвет капилляров [Pitt Jason P., et al., 2020]

Figure 2. Scheme of using a device (insulin pump) for subcutaneous drug delivery into the interstitial space and capillary lumen [Pitt Jason P., et al., 2020]

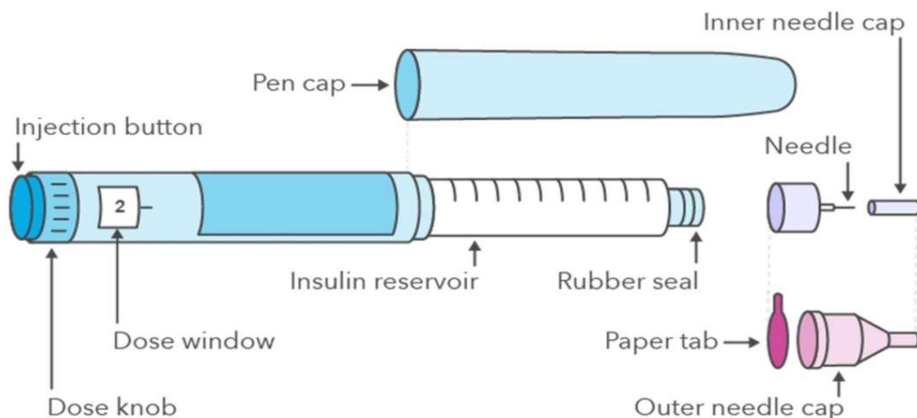




Figura 3. Componentele principale și designul unui stilou injector cu insulină [Dierks Melissa Herrmann Insulin Pens: Types, Storage Tips & How to Use Them https://agamatrix.com/blog/insulin-pens/].

Рисунок 3. Основные компоненты и конструкция инсулиновой ручки [Dierks Melissa Herrmann Insulin Pens: Types, Storage Tips & How to Use Them https://agamatrix.com/blog/insulin-pens/].

Figure 3. Main components and design of an insulin pen [Dierks Melissa Herrmann Insulin Pens: Types, Storage Tips & How to Use Them https://agamatrix.com/blog/insulin-pens/].

În proiectarea stilourilor cu seringă, recipientul cu doza de insulină și seringa sunt combinate într-o singură unitate modală. În plus, stilourile elimină anumite inconveniente ale metodelor bazate pe utilizarea clasică a flacoanelor şi seringilor, permiţând o mai mare acuratețe în administrarea dozată a medicamentului și, în cele din urmă, sunt mai puțin dureroase. Stilourile cu seringă, atunci când sunt utilizate, pot reduce disconfortul în timpul procedurii de injectare, pot simplifica înlocuirea cartuşului şi creşte acurateţea stabilirii dozei cu ajutorul unui indicator electronic. Proprietatea reutilizabilă a stilourilor injectoare are ca rezultat prelungirea duratei de viață a sistemului, precum și de flexibilitate în utilizare pe o perioadă de trei sau cinci zile [54, 55].

Odată cu toate progresele în dezvoltarea terapiei cu insulină, barierele psihologice rămân de nedepășit la pacienți pentru a începe decisiv procedurile de administrare, folosind sisteme moderne pe fondul fricii crescute de o posibilă hipoglicemie, a seriilor ulterioare de injecții, o posibilă creștere a corpului în greutate, combinată cu o lipsă de dorință de a urma un program rigid. Lipsa dorinței de a începe să utilizeze terapii inovatoare, care poate fi asociată cu preocupări legate de complexitatea sau lipsa validării acestora, trebuie depășită. În timp ce se încearcă un echilibru glicemic eficient în fiecare caz aparte, natura invazivă a procedurii de injectare folosind o seringă, stilou injector (pen) sau pompă și aderarea la regimul de tratament rămân o barieră semnificativă pentru pacienți [79].

Printre analogii promițători în curs de elaborare se numără unul de insulină bazală cu acțiune lungă numit insulină degludec, precum și una cu acțiune ultra-rapidă, insulina umană Linjeta™, numită oficial VIAject. Degludec-ul este o nouă insulină bazală cu acțiune foarte lungă și aproape identică din punct de vedere chimic cu structura celei umane, cu excepția ultimului aminoacid. Acesta a fost îndepărtat din lanțul B, iar la acidul gras hexadecandioic a fost adăugată o unitate glutamil din LysB29 (Fig. 4) [28].

Ca urmare a injectării subcutanate se formează multihexameri solubili și tocmai din această cauză se produce o acțiune ultra-lungă cu un timp de înjumătățire mai mare de 24 de ore. Studiile clinice la pacienții cu diabet zaharat tip 1 confirmă, că degludecul este mai sigur, deoarece incidența hipoglicemiei este destul de scăzută prin utilizarea sa, iar controlul glicemic este destul de eficient, în comparație cu analogul cu acțiune prelungită glargin [15, 49, 81, 86]. Studiile comparate și analiza ulterioară a eficacității și siguranței diverșilor analogi, cum ar fi degludec și glargin, administrate o dată pe zi cu insulină aspart la ora mesei, în terapia bazală în bolus pentru diabetul de tip 1 sunt importante pentru o insulinoterapie eficientă și fiabilă a viitorului [40] în diabet tip 2 [34].

Această analiză a arătat că, și anume, analogul degludec asigură un control glicemic eficient pe fondul unui risc redus de hipoglicemie nocturnă, comparativ cu analogul glargine. Apoi, s-au efectuat aceleaşi studii

comparate folosind analogul degludec cu aspart, precum și analogul detemir, tot cu aspart. Utilizarea degludecului cu aspart demonstrează nu numai un control glicemic global îmbunătățit, reducând în același timp riscul de hipoglicemie nocturnă, ci și posibilitatea reducerii numărului de injecții [42]. Cu toate acestea, degludecul nu a fost încă aprobat de Food and Drug Administration [79].

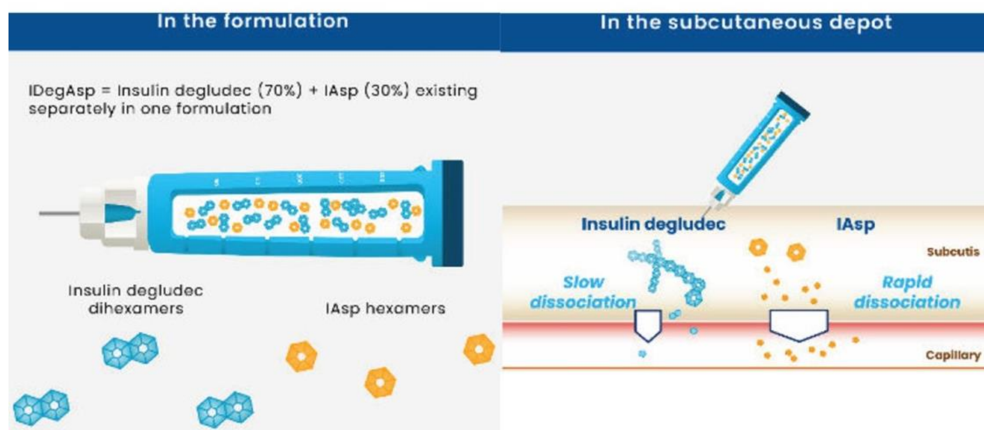


Figura 4. Aplicarea insulinei degludec cu acțiune rapidă [Chan S.P. et al., Practical guide in using insulin degludec/insulin aspart: A multidisciplinary approach in Malaysia. Malays Fam Physician. 2023; 18: 31. p. 1-12. https://doi.org/10.51866/cpg.255]
Рисунок 4. Применение инсулина деглудек быстрого действия [Chan S.P. et al., Practical guide in using insulin degludec/insulin aspart: A multidisciplinary approach in Malaysia. Malays Fam Physician. 2023; 18: 31. p. 1-12. https://doi.org/10.51866/cpg.255]
Figure 4. Application of the insulin degludec with rapid acting [Chan S.P. et al., Practical guide in using insulin degludec/insulin aspart: A multidisciplinary approach in Malaysia. Malays Fam Physician. 2023; 18: 31. p. 1-12. https://doi.org/10.51866/cpg.255]

Un alt analog multicomponent VIAject™ (VIAject) este o insulină umană recombinantă cu un debut ultrarapid de acțiune. Studiile farmacodinamice și farmacocinetice confirmă, că debutul acțiunii VIAject este mai rapid decât cel al insulinei umane solubile și al lispro [77]. S-a mai constatat, că utilizarea VIAject se caracterizează printr-o variabilitate mai mică a insulinei intra-subiect în fluxul sanguin, în comparație cu cea umană convențională [46]. De asemenea, analogul VIAject prezintă un debut rapid de absorbție și acțiune în comparație cu analogul lispro [36, 38].

O descoperire semnificativă în tehnologiile noi insulinice a fost realizată prin introducerea senzorilor continui de glucoză în sisteme

artificiale [64]. Astfel, a apărut un model de lucru al unui pancreas artificial, care a făcut posibilă îmbunătățirea semnificativă a tratamentului. Din păcate, chiar și utilizarea monitoarelor continui de glucoză și a pompelor în tehnica de tratament la pacienții cu diabet zaharat de tip 1 nu poate atinge pe deplin parametrii glicemici doriţi şi nu poate evita hipoglicemia inacceptabilă. Pancreasul artificial livrează insulina într-o buclă închisă în fluxul sanguin și,pe lângă acesta, continuă să fie testate pompele la pacienții cu diabet tip 1. Acest lucru asigură transmiterea automată a datelor privind modificările concentrației de glucoză și administrarea de preparat fără a fi nevoie de o intervenție medicală. Introducerea tehnologică a unui mecanism de feedback în sistem îl face similar cu un mecanism fiziologic natural și asigură realizarea cu succes a unui control glicemic bun.

Algoritmul de control implementat în modelul pancreasului artificial coordonează administrarea preparatului în strictă concordanță cu fluctuațiile nivelului de glucoză din sânge și astfel previne creșterea riscului de hipoglicemie [79]. De asemenea, în sistemul artificial a fost introdus un mecanism, care asigură dependența procedurii de tratament de fluctuațiile nivelului de glucoză interstițială și un reglator pentru timpul de administrare într-un sistem cu buclă închisă la intervale de la 1 la 15 minute.

Dezvoltarea unui pancreas artificial demonstrează tendințele de dezvoltare a terapiei viitorului, care se va caracteriza prin dorința de a imita mecanismele fiziologice naturale de reglare a homeostaziei. În special, un mecanism de reglare bazat pe feedback, similar cu cel al celulelor beta, care acționează în timp real și stabilește o relație strânsă între fluctuațiile nivelului de glucoză și mecanismul de livrare al preparatului. În acest fel, se poate atinge obiectivul de inovare a terapiei personalizate.

Algoritmii care sunt utilizați în astfel de sisteme includ controlul proporțional-integral-derivat, ca model-predictiv ce poate deveni cel mai potrivit dintre diferiții algoritmi disponibili. Sigur, rezultatele testării unor astfel de sisteme închise sunt promițătoare și demonstrează necesitatea urgentă de a furniza o livrare intermitentă continuă a preparatului, condusă de fluxuri de date în timp real de la senzorii de glucoză. Acest lucru a fost dovedit de mici studii de fezabilitate staționare bazate pe utilizarea diferitelor abordări algoritmice și hormonale [23].

Cu toate acestea, există limitări ale senzorilor moderni de glucoză, care se caracterizează prin prezența unor perioade de întârziere. Senzorii de glucoză aplicați detectează și măsoară modificările nivelului de glucoză în lichidul interstițial, și nu în fluxul sanguin, deci apar erori datorate pierderii temporare a sensibilității [23]. Încercările de a îmbunătăți debutul și durata de acțiune a unei formule de insulină au condus la ideea de a adăuga hialuronidază umană recombinantă (rHuPH20), care are scopul de a accelera semnificativ absorbția (fig. 5).

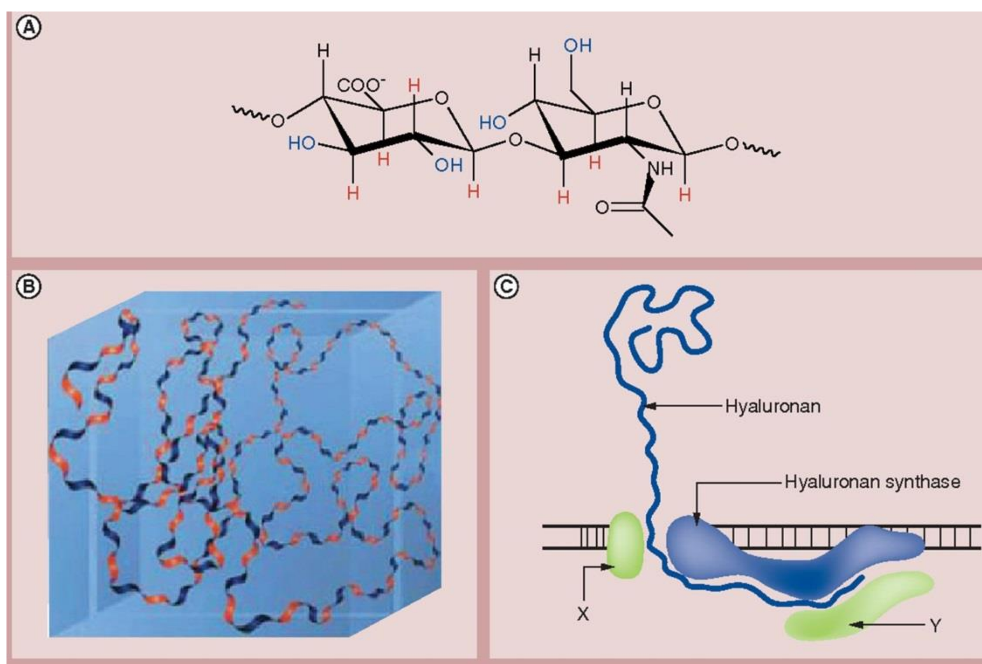


Figura 5. Hialuronan și hialuronan - sintază: A – structura hialuronanului; B – Expansiunea hialuronanului în soluție diluată; C – Sinteza hialuronanului pe suprafața interioară a membranei plasmatice [Wasserman Richard L. Overview of recombinant human hyaluronidase-facilitated subcutaneous infusion of IgG in primary immunodeficiencies. Immunotherapy. 2014; 6(5): p. 553-567].
Рисунок 5. Гиалуронан и гиалуронан-синтаза: А – структура гиалуронана; Б – Расширение гиалуронана в разбавленном растворе; С – Синтез гиалуронана на внутренней поверхности плазматической мембраны [Wasserman Richard L. Overview of recombinant human hyaluronidase-facilitated subcutaneous infusion of IgG in primary immunodeficiencies. Immunotherapy. 2014; 6(5): p. 553-567].
Figure 5. Hyaluronan and hyaluronan - synthase: A – the hyaluronan structure; B – The expansion of hyaluronan in dilute solution; C – Hyaluronan synthesis on the inner surface at the plasma membrane [Wasserman Richard L. Overview of recombinant human hyaluronidase-facilitated subcutaneous infusion of IgG in primary immunodeficiencies. Immunotherapy. 2014; 6(5): p. 553-567].

În plus, se încearcă utilizarea analogilor monomerici, care nu sunt capabili să formeze hexameri [18]. Așa s-a obținut insulina ultra-rapidă, numită VIAject, caracterizată printr-o rată crescută de absorbție.

Într-o încercare de a reduce sau elimina procedurile de injectare în sine, a fost elaborată invenţia eliberării de insulină neinjectabilă prin

administrare transmucoasă. În tehnica unei astfel de terapii, preparatul este eliberat printr-un sistem de administrare bucală folosind un spray de aerosoli, diferit de inhalatoare. Absorbția are loc prin suprafața interioară a obrajilor și spatele gurii, dar nu prin plămâni. Livrarea bucală este facilitată de utilizarea nanoparticulelor, care sunt depuse pentru a conferi confort structural tridimensional și coerență. În studiile in vivo pe animale de laborator cu diabet zaharat, s-a descoperit, că utilizarea unui sistem de administrare pe cale bucală menține eficient un profil stabil de glucoză din sânge cu un răspuns hipoglicemic ulterior după 7 ore [85]. Spray-ul de insulină bucal, testat pe animale de laborator (șobolani, iepuri), demonstrează o eficiență suficient de mare a mecanismului de administrare, care este cea mai apropiată perspectivă pentru studiile clinice și utilizarea clinică viitoare [87]. S-a dovedit, că singurul model animal în care permeabilitatea transbucală este comparabilă cu cea a oamenilor sunt porcinele. Cu toate acestea, există o barieră destul de rezistentă în calea pătrunderii medicamentelor, reprezentată de un flux continuu și variabil de salivă și de o structură puternică multistratificată a epiteliului suprafeței interioare a obrajilor [79].

Corporaţia Biotehnologică Generex Biotechnology Corporation (Toronto, Canada) dezvoltă o formulă bucală eliberată în mediul intern al organismului, bazată pe tehnologie avansată, și anume, sistemul de administrare a medicamentelor transbucale RapidMist [37]. Corporația a creat un produs promițător Generex Oral-lynT, care este o formă lichidă de insulină umană obișnuită, concepută pentru a fi livrată cu un spray propulsor pentru terapia prandială în diabetul zaharat. Au fost deja efectuate studii clinice, o analiză comparată la voluntari sănătoși și la pacienți cu diabet zaharat tip 1 și tip 2. Bioinginerii și cercetătorii au arătat, că absorbția spray orală este direct dependentă de cantitatea de medicament administrată și se caracterizează printr-un debut rapid și o durată scurtă a acțiunii sale în comparație cu insulina subcutanată obișnuită. Şi, nu în ultimul rând, în toate testele de pulverizare efectuate persoanele testate au tolerat bine această procedură. Totuși, există efecte secundare, manifestate ca episoade ușoare, autolimitante, de scurtă durată (1-2 min) de amețeli ușoare atunci când se administrează medicamentul, atât la unii indivizi sănătoși, cât și la pacienții cu diabet zaharat de tip 1, fără apariția modificărilor semnificative ale semnelor vitale și biomarkerilor de laborator, precum și ale rezultatelor unui examen fizic [70].

În general, forma orală a rămas întotdeauna un obiectiv evaziv. Cu toate acestea, insulina orală are avantajele sale atât în îndepărtarea barierei psihologice la pacienți, cât și în mimarea mai bună a mecanismului fiziologic natural de acțiune prin vena portă și țintită către țesutul hepatic [7]. Trebuie avut în vedere faptul, că insulina este o proteină, prin urmare, în timpul administrării sale orale apar anumite dificultăți, care includ degradarea

structurii proteinelor din cauza pH-ului scăzut al stomacului și acțiunii diferitelor enzime digestive în stomac și intestinul subțire. Mai mult, există o barieră majoră în calea absorbției formată de epiteliul intestinal. Sigur, astfel de complicații ale administrării orale determină o biodisponibilitate redusă, însoțită de o variabilitate semnificativă între și intra-subiecți. Evident, aceşti analogi trebuie să depășească absorbția foarte scăzută prin epiteliul intestinal, precum și acțiunea enzimelor proteolitice. Amplificatorii de permeație sunt proiectați special pentru a rezolva această problemă [8], precum și încapsularea nanoparticulelor [75] și a plasturilor adezivi pentru mucoase [9]. O tehnică bazată pe utilizarea unui injector de lumen cu microneedle (LUMI) este, de asemenea, promițătoare [1]. Acest dispozitiv administrat pe cale orală ocolește bariera mucoasei inserând fizic microace umplute cu insulină în intestinul subțire. Pentru a rezolva problema biodisponibilității medicamentelor administrate oral, tehnologiile bazate pe utilizarea nanoparticulelor sunt îmbunătățite. Nanoparticulele care servesc ca purtători potențiali ai diferiților agenți terapeutici în livrarea lor controlată constau de obicei din polimeri biodegradabili naturali [57]. Deci, nanotehnologiile au început să funcționeze în insulinoterapie,ele asigurând livrarea de medicamente hidrofile. Cu toate acestea, crearea unor astfel de nanotehnologii rămâne o sarcină dificilă, care se rezolvă, de exemplu, prin utilizarea promedicamentelor: conjugarea unui polimer de insulină, micelii, lipozomi, nanoparticule lipidice solide și nanoparticule cu polimeri biodegradabili. De exemplu, chitosanul, care este o polizaharidă cationică, reprezintă un astfel de polimer biodegradabil. Chitosanul este utilizat pe scară largă pentru a prepara nanoparticule în administrarea orală controlată a mai multor agenți terapeutici [26, 59, 61, 68, 83].Totuşi, atenția principală a bioinginerilor și cercetătorilor a trecut de la chitosan la derivații polimerici ai săi, ce asigură reținerea medicamentelor și îmbunătățesc penetrarea acestora prin ameliorarea mucoadenței și încetinirea eliberării agenților terapeutici [21, 50]. Un derivat cu acțiune prelungită solubil în apă este [(2-sulfo)-9-fluorenilmetoxicarbonil]3-insulina [80],ca şi nanoparticule de vitamina B12-dextran, nanoparticule de lipide [20] și nanoparticule de fosfat de calciu PEGilat ca purtători orali pentru a fi testaţi [71]. Acoperirea cu nanoparticule de polimeri sensibili la pH ce se dizolvă în mediul ușor alcalin al intestinului asigură protecția insulinei de mediul intragastric. Fosfatul de calciu PEGilat s-a dovedit a fi un sistem purtător excelent, care asigură eliberarea susținută la un pH neutru (intestinal) pentru mai mult de 8 ore [71].

Insulina orală de o a doua generație IN-105 – un alt analog, este, de asemenea în perioada de testare, care a îmbunătățit stabilitatea în diferite condiții de mediu, fiind o moleculă umană recombinantă, conjugată cu polietilenglicol în poziţia B29 printr-un lanţ acetil. Mai mult, s-a descoperit, că analogul IN-105 a îmbunătățit timpul de înjumătățire și absorbția gastrointestinală în fața imunogenității și a potențialului mitogen redus în

comparație cu insulina obișnuită. În același timp, IN-105 păstrează o activitate farmacologică suficient de mare similară și oferă, de asemenea, un profil de siguranță și clearance-ul satisfăcător [79].

O altă cale de administrare a acestor analogi este de asemenea tentantă: e vorba despre calea respiratorie. Livrarea prin plămâni ar putea fi o cale deosebit de atractivă și ideală pentru intrarea în mediul intern al organismului. Suprafața totală a alveolelor este impresionantă, iar rețeaua alveolo-capilară oferă oportunități mari de absorbție a medicamentelor. De exemplu, inhalatoarele de insulină pot fi la fel de eficiente ca și inhalatoarele utilizate pentru astm. Pentru primele au fost elaborate produse, care se încadrează în două grupuri principale: formule pe bază de pulberi uscate și soluții, a căror procedură de administrare este efectuată prin diferite sisteme de inhalatoare patentate [79].

De exemplu, Exubera® conține insulină cu acțiune rapidă sub formă de pulbere, testat și studiat pe larg atât la pacienții cu diabet de tip 1, cât și la subiecții cu diabet tip 2 [11, 33]. Afrezza este o formă recombinantă bazată pe conceptul de tehnosferă. Ea se administrează folosind un inhalator MannKind de nouă generație numit Dreamboat [79].

Un alt sistem de livrare a medicamentelor bazat pe utilizarea microparticulelor (2-3 microni) se numește tehnosferă. În tehnosferă, microparticulele formează microsfere, care sunt apoi liofilizate într-o pulbere uscată pentru inhalare [78]. Forma de administrare inhalatorie, Technosphere, asigură un început rapid de acțiune pentru insulina umană (aproximativ 15 minute). Sistemul Technosphere este, de asemenea, testat pentru pacienții cu diabet zaharat de tip 1 și 2. Analogul Technosphere s-a dovedit deja a fi bine tolerat de către pacienți în studiile clinice. Incidența hipoglicemiei și a creșterii în greutate cu ea nu le depășește pe cele cu alte terapii. Cu toate acestea, există un efect secundar sub formă de tuse. Utilizarea de Exubera, deja comercializată, uneori se asociază cu dezvoltarea cancerului pulmonar, dar baza de dovezi este încă insuficientă. Food and Drug Administration necesită studii pe termen lung ale insulinelor inhalate (Technosphere, Exubera) pentru a descoperi posibile relații cauzale între procedurile sistemului inhalat și potențialul de carcinogeneză în țesutul pulmonar [79].

Îmbunătățirea procedurii de eliberare în mediul intern al organismului se îndreaptă și spre dezvoltarea procedurilor transdermice. Sistemul transdermic de administrare este o alternativă atractivă fără ace. Tehnica de administrare a medicamentelor fără ac evită complicațiile inerente metodelor invazive de administrare parenterală, pulmonară și nazală. Desigur, penetrarea transdermică a medicamentelor este limitată la moleculele lipofile mici, deoarece stratul cornos al pielii este principala lor barieră [79].

Tehnica de livrare transdermică este îmbunătățită prin combinarea acesteia cu ionoforeză, ultrasunete/sonoforeză, microneedling, electroporare,

ablație cu laser și amplificatori chimici.Se dezvoltă inovații pentru a permite medicamentului să depășească mai bine bariera stratului cornos și să crească permeabilitatea pielii. Testele sistemului transdermic de administrare a medicamentelor confirmă comoditatea acestora, pentru pacient, posibilitatea terapiei prelungite, prevenirea metabolizării medicamentului în timpul primei treceri prin ficat și degradarea în tubul gastrointestinal. Utilizarea microacelor deschide perspective pentru îmbunătățirea administrării transdermice a medicamentelor, care pot fi în plus combinate cu alte metode: electroporare și iontoforeză; folosirea de diverși purtători de medicamente: vezicule lipidice, micro- și nanoparticule [66]. Procedura de administrare cu microace este, de asemenea, promițătoare, deoarece practic e nedureroasă și netraumatică [31]. Tehnologia bazată pe utilizarea microacelor este, de asemenea, destul de economă, cu un efect minim invaziv. Încălcarea barierei stratului cornos este produsă prin crearea unor canale de dimensiunea micronilor în piele. În timpul creării unor astfel de microcanale, lichidul interstițial care le umple asigură prezența căilor hidrofile pentru livrarea preparatului [22]. Mai mult, sistemul de microneedle asigură livrarea medicamentului către epidermă fără a afecta terminațiile nervoase [10].

Utilizarea suplimentară a potențiatorilor chimici se bazează pe o modificare a structurii lipidice a stratului cornos și o scădere ulterioară a proprietăților sale de barieră cu o creștere a gradului de permeabilitate a pielii pentru preparate. Un sistem de livrare transdermică combinat cu iontoforeză, adică folosind un curent electric slab, este, de asemenea, destul de promițător [12]. Aplicarea ultrasunetelor în timpul sonoforezei (fonoforeza) face, de asemenea, posibilă creșterea gradului de permeabilitate a pielii pentru diverși compuși cu masă moleculare scăzută și înaltă. Cu toate acestea, valoarea terapeutică a unei astfel de intervenții fizice în îmbunătățirea administrării unui preparat este încă în curs de evaluare [73]. Însă o modalitate alternativă de creștere a permeabilității pielii se bazează pe microdermabraziune prin deteriorarea sau îndepărtarea stratului cornos exterior [6]. Microdermabraziunea crește semnificativ gradul de permeabilitate a pielii pentru introducerea insulinei [5].

În analogii elaborați în prezent, se încearcă varierea ratei și duratei acțiunii farmacologice, creând variante ultra-rapide și ultra-lungi. Ei urmează să reducă hipoglicemia ulterioară și să crească flexibilitatea în momentul dozării prin crearea unui profil de acțiune mai lung și mai plat. Se creează insulină cu acțiune rapidă (RAI), care va asigura un debut mai rapid și o finalizare hipoglicemiantă [57].

Administrația pentru Alimente și Medicamente (FDA) a aprobat utilizarea analogului glargin U-300 (Sanofi) – prima formă bazală cu acțiune super-longă aprobată. Avantajul pe care l-a putut oferi această formă concentrată de glargin, față de glargin ED-100, este de a oferi un efect pe termen lung și hipoglicemiant constant, distribuit uniform. Introducerea doar

o dată pe săptămână poate reduce semnificativ încărcarea bazală injectabilă. Novo Nordisk a elaborat și perfecționat analogul 287 [57]. Farmacocinetica și farmacodinamica formei 287 și a celei bazale o dată pe săptămână au fost deja studiate la pacienții maturi cu diabet zaharat de tip 2 (NCT0214886) și tip 1 (NCT03766854). Insulina 287 este, de asemenea, testată în combinație cu semaglutida (NCT03789578). O altă formă bazală orală 338 (Novo Nordisk), are un grad destul de ridicat de control al glucozei similar cu glargina injectabilă atunci, când este utilizată la pacienții maturi cu diabet zaharat de tip 2 [29]. În cazurile în care doza necesară de medicament trebuie să fie prea mare pentru a asigura controlul glucozei analogul este evitat. De exemplu, Novo Nordisk a încetat să testeze varianta 338. Un alt analog oral, ORMD-0801 (Oramed Ltd.), a fost creat și este testat pe pacienți maturi cu diabet tip 2 [30]. Testele formelor subcutanate indică dezvoltarea hiperinsulinemiei periferice. Altă complicație, care a fost identificată într-un studiu cu peglispro (Lilly),care este o moleculă pegilată concepută pentru a viza celulele hepatice și creșterea trigliceridelor și a transaminazelor [35], dar dezvoltarea de mai departe a ei a fost la fel întreruptă.

Există deja progrese în dezvoltarea insulinei ultrarapide LY900014 (URLi) (Eli Lilly), care este testată la pacienții cu diabet zaharat tip 1 și tip 2. Rezultatele studiilor au fost prezentate la sesiunile științifice ale Asociației de Diabet Americane în 2019 [16, 17, 39, 52, 58, 60]. Studiile URLi demonstrează o incidență mai scăzută a hipoglicemiei crescute la 4 ore după mese și niveluri mai mari de glucoză la 1 și 2 ore în testul de toleranță, în comparație cu analogul ultrarapid al lispro. Un studiu dublu-orb, de 26 de săptămâni, al lispro ultra-rapid, la o cohortă de pacienți maturi (n = 1222) cu diabet zaharat de tip 2, a demonstrat eficacitatea și siguranța sa relativ ridicată în comparație cu lispro. Analogul BioChaperone Lispro (BCLIS; Adocia) conține un nou excipient cu o moleculă de oligozaharidă modificată, ca şi BioChaperone BC222, pentru a asigura o absorbție mai rapidă, precum și citratul pentru accelerarea absorbției [2, 4]. A apărut deja analogul BioChaperone Pramlintide, dezvoltat de Adocia [65]. Xeris dezvoltă un analog cu stabilitate conformațională crescută [82]. Deci, tehnologiile viitorului apropiat utilizate pentru terapia cu insulină vor asigura acțiunea rapidă și ultrarapidă a noilor forme [3]. Sunt în curs de căutare noi analogi în regnul animal în libertate. Așadar, s-a constatat că în corpul melcului con, care pradă peştele (*Conus geographus*), se produce o formă otrăvitoare de insulină. Melcul con eliberează această formă monomerică în apă pentru a provoca o reacție hipoglicemică la prada sa. Au fost găsite alte șapte forme cu secvențe unice de aminoacizi la melcii înrudiți. Ideea a fost de a testa efectul unor astfel de insuline, în ciuda diferențelor lor structurale, acestea fiind capabile să se lege de receptorul uman, deși cu o afinitate mai mică decâi insulina umană [3]. La modelele de diabet zaharat la șoareci și pești, s-a demonstrat, că aceşti analogi monomerici acționează la niveluri mai

scăzute de glucoză din sânge. Se pare că formele monomerice au potențialul de a scurta întârzierea absorbției din cauza degradării hexamer-monomere, care apare la analogii actuali subcutanaţi [57].

Perspectiva pentru viitorul metodelor de insulinoterapie este văzută și în îmbunătățirea analogilor direcționați către ficat. Așa a fost dezvoltată insulina lispro (Diasome Pharmaceuticals, Inc.). Acest analog lispro este utilizat pentru injectarea subcutanată a unui compus molecular, biotină-fosfatidiletanolamină într-o matrice fosfolipidă, care leagă pasiv ~ 100 de molecule, a căror acțiune vizează hepatociţii [53]. Un astfel de sistem de administrare subcutanată a unui preparat se bazează pe conceptul de eliberare fin controlată a insulinei prin fluctuațiile nivelului de glucoză [57].

O altă abordare pentru asigurarea sensibilității la glucoză este modificarea moleculei în sine. Astfel, analogul creat de MK-2640 este o moleculă de insulină, care este glicozilată pentru a permite legarea și excreția de către receptorul de manoză C de tip 1 (MRC1), menținând în același timp acțiunea receptorului [56]. Se știe, că glucoza are o legare complementară la MRC1, astfel încât la concentrații mari de glucoză, mai puțină insulină este excretată prin MRC1. O parte mai mare rămâne disponibilă pentru semnalizarea receptorului, în timp ce la concentrații scăzute de glucoză, cea mai mare parte a analogului este excretată din organism, ceea ce duce la o scădere a gradului de legare a receptorilor și la slăbirea semnalizării [51].

Tehnologia de livrare poate folosi încapsularea cu livrare controlată a sistemelor biomimetice. Matricele acestea aflate în curs de dezvoltare prezintă diferite variații: hidrogeluri, vezicule, micro- sau nanoparticule capabile să încapsuleze și apoi să elibereze insulina prin umflare, contractare sau modificare a porozității. Aceste sisteme au un mecanism biomimetic de sensibilitate la glucoză bazat pe proprietățile glucozooxidazei, proteine care leagă glucoza (lectine, concanavalina A) sau acizi fenilboronici (PBA) și derivații acestora [84, 88]. Monitoarele continue de glucoză pentru semnale amperometrice proporționale utilizează aceleași reacții moleculare pentru a determina nivelul de glucoză.

Cu toate acestea, abordarea glucozooxidazei are dezavantaje datorită prezenței unui potențial de răspuns imun la enzima xenogeneică, precum și toxicității locale datorate subprodusului de peroxid de hidrogen și degradării naturale a enzimei în timp [88].

Inventatorii viitoarelor terapii pentru diabet caută în mod constant modalități de a rezolva anumite probleme înainte de a trece la implementarea clinică. Principalele ar fi profilele insuficiente de eliberare, răspunsul întârziat, scurgerile de insulină, biocompatibilitatea slabă și acumularea insuficientă de materiale-purtători [88]. În ciuda tuturor realizărilor în crearea de noi analogi și în inovarea sistemelor de administrare a medicamentelor, modificări în rata și momentul acțiunii farmacologice, există încă multe probleme în insulinoterapiile viitorului. Aceste probleme

include: hiperglicemie postprandială din cauza inițierii întârziate a administrării subcutanate [24], risc crescut de hipoglicemie [25], creștere în greutate [47], risc de rănire al terapiei injectabile [69] și costul procedurilor [41].

În viitorul apropiat vor fi prezentate tehnologii avansate pentru tratamentul diabetului, dar acest lucru nu este suficient încă pentru a învinge definitiv această maladie pandemică severă!

BIBLIOGRAFIE (Partea 9)

1. Abramson A, Caffarel-Salvador E, Soares V, et al.: A luminal unfolding microneedle injector for oral delivery of macromolecules. Nat Med 2019;25:1512–1518
2. Adocia: BIOCHAPERONE® LISPRO. https://www.adocia.com/products/biochaperone-ultra-fast-analog-insulin
3. Ahorukomeye P, Disotuar MM, Gajewiak J, et al.: Fish-hunting cone snail venoms are a rich source of minimized ligands of the vertebrate insulin receptor. Elife 2019; 8: pii:
4. Andersen G, Meiffren G, Lamers D, et al.: Ultra-rapid BioChaperone Lispro improves postprandial blood glucose excursions vs insulin lispro in a 14-day crossover treatment study in people with type 1 diabetes. Diabetes Obes Metab 2018; 20: 2627–2632.
5. Andrews S, Lee JW, Choi SO, Prausnitz MR. Transdermal insulin delivery using microdermabrasion. Pharm Res. 2011; 28: 2110–2118.
6. Andrews SN, Zarnitsyn V, Bondy B, Prausnitz MR. Optimization of microdermabrasion for controlled removal of stratum corneum. Int J Pharm. 2011; 407: 95–104.
7. Arbit E, Kidron M. Oral insulin: the rationale for this approach and current developments. J Diabetes Sci Technol. 2009; 3: 562–567.
8. Banerjee A, Ibsen K, Brown T, et al.: Ionic liquids for oral insulin delivery. Proc Natl Acad Sci U S A 2018; 115: 7296–7301.
9. Banerjee A, Wong J, Gogoi R, et al.: Intestinal micropatches for oral insulin delivery. J Drug Target 2017; 25: 608–615.
10. Bariya SH, Gohel MC, Mehta TA, Sharma OP. Microneedles: an emerging transdermal drug delivery system. J Pharm Pharmacol. 2012; 64: 11–29.
11. Barnett AH. Exubera inhaled insulin: a review. Int J Clin Pract. 2004; 58: 394–401.
12. Batheja P, Thakur R, Michniak B. Transdermal iontophoresis. Expert Opin Drug Deliv. 2006; 3: 127–138.
13. Beatriz D Schaan & Rafael Selbach Scheffel Modern insulins, old paradigms and pragmatism: choosing wisely when deciding how to treat type 1 diabetes. Diabetology & Metabolic Syndrome. 2015; 7: Article number: 35.
14. Bekiari E, Kitsios K, Thabit H, Tauschmann M, Athanasiadou E, Karagiannis T, Haidich AB, Hovorka R, Tsapas A. Artificial pancreas treatment for outpatients with type 1 diabetes: systematic review and meta-analysis. BMJ. 2018; 361: k1310. doi:10.1136/bmj.k1310.
15. Birkeland KI, Home PD, Wendisch U, Ratner RE, Johansen T, Endahl LA, Lyby K, Jendle JH, Roberts AP, DeVries JH, et al. Insulin degludec in type 1 diabetes: a randomized controlled trial of a new-generation

ultra-long-acting insulin compared with insulin glargine. Diabetes Care. 2011; 34: 661–665.
16. Blevins T, Zhang Q, Frias JP, et al.: Ultra Rapid Lispro improves postprandial glucose control vs. humalog (lispro) in patients with type 2 diabetes: PRONTO-T2D. American Diabetes Associations 79th Scientific Sessions; June 7–11, 2019; San Francisco, CA.
17. Bode BW, Cao D, Liu R, et al.: Ultra Rapid Lispro improves postprandial glucose control and time in range in T1D compared with Humalog (lispro): PRONTO-T1D continuous glucose monitoring (CGM) Substudy. American Diabetes Associations 79th Scientific Sessions; June 7–11, 2019; San Francisco, CA.
18. Brange J, Owens DR, Kang S, Vølund A. Monomeric insulins and their experimental and clinical implications. Diabetes Care. 1990; 13: 923–954.
19. Cahn A, Miccoli R, Dardano A, Del Prato S. New forms of insulin and insulin therapies for the treatment of type 2 diabetes. Lancet Diabetes Endocrinol. 2015; 3: 638–652. doi:10.1016/S2213-8587(15) 00097-2.
20. Chalasani KB, Russell-Jones GJ, Jain AK, Diwan PV, Jain SK. Effective oral delivery of insulin in animal models using vitamin B12-coated dextran nanoparticles. J Control Release. 2007; 122: 141–150.
21. Chaudhury A, Das S. Recent advancement of chitosan-based nanoparticles for oral controlled delivery of insulin and other therapeutic agents. AAPS PharmSciTech. 2011; 12: 10–20.
22. Chen H, Zhu H, Zheng J, Mou D, Wan J, Zhang J, Shi T, Zhao Y, Xu H, Yang X. Iontophoresis-driven penetration of nanovesicles through microneedle-induced skin microchannels for enhancing transdermal delivery of insulin. J Control Release. 2009; 139: 63–72.
23. Cobelli C, Renard E, Kovatchev B. Artificial pancreas: past, present, future. Diabetes. 2011; 60: 2672–2682.
24. Cobry E, McFann K, Messer L, et al.: Timing of meal insulin boluses to achieve optimal postprandial glycemic control in patients with type 1 diabetes. Diabetes Technol Ther 2010; 12: 173–177.
25. Cryer PE: Mechanisms of hypoglycemia-associated autonomic failure in diabetes. N Engl J Med 2013; 369: 362–372.
26. Cui F, Qian F, Zhao Z, Yin L, Tang C, Yin C. Preparation, characterization, and oral delivery of insulin loaded carboxylated chitosan grafted poly(methyl methacrylate) nanoparticles. Biomacromolecules. 2009; 10: 1253–1258.
27. Dandona P, Foster M, Healey F, Greenbury E, Beckett AG. Low-dose insulin infusions in diabetic patients with high insulin requirements. Lancet. 1978; 2: 283–285.
28. Danne T, Bolinder J. New insulins and insulin therapy. Int J Clin Pract Suppl. 2011; (170): 26–30.

29. Davies MJ, Russell-Jones D, Selam JL, et al.: Basal insulin peglispro versus insulin glargine in insulin-naive type 2 diabetes: IMAGINE 2 randomized trial. Diabetes Obes Metab 2016; 18: 1055–1064.
30. Eldor R, Arbit E, Corcos A, et al.: Glucose-reducing effect of the ORMD-0801 oral insulin preparation in patients with uncontrolled type 1 diabetes: a pilot study. PLoS One 2013; 8: e59524.
31. Escobar-Chávez JJ, Bonilla-Martínez D, Villegas-González MA, Molina-Trinidad E, Casas-Alancaster N, Revilla-Vázquez AL. Microneedles: a valuable physical enhancer to increase transdermal drug delivery. J Clin Pharmacol. 2011; 51: 964–977.
32. Fagherazzi G, Ravaud P. Digital diabetes: perspectives for diabetes prevention, management and research. Diabetes Metab. 2019; 45: 322–329. doi:10.1016/j.diabet.2018.08.012.
33. Fineberg SE. Diabetes therapy trials with inhaled insulin. Expert Opin Investig Drugs. 2006; 15: 743–762.
34. Garber AJ, King AB, Del Prato S, Sreenan S, Balci MK, Muñoz-Torres M, Rosenstock J, Endahl LA, Francisco AM, Hollander P. Insulin degludec, an ultra-longacting basal insulin, versus insulin glargine in basal-bolus treatment with mealtime insulin aspart in type 2 diabetes (BEGIN Basal-Bolus Type 2): a phase 3, randomised, open-label, treat-to-target non-inferiority trial. Lancet. 2012; 379: 1498–1507.
35. Halberg IB, Lyby K, Wassermann K, et al.: Efficacy and safety of oral basal insulin versus subcutaneous insulin glargine in type 2 diabetes: a randomised, double-blind, phase 2 trial. Lancet Diabetes Endocrinol 2019; 7: 179–188.
36. Heinemann L, Hompesch M, Flacke F, Simms P, Pohl R, Albus K, Pfützner A, Steiner S. Reduction of postprandial glycemic excursions in patients with type 1 diabetes: a novel human insulin formulation versus a rapid-acting insulin analog and regular human insulin. J Diabetes Sci Technol. 2011; 5: 681–686.
37. Heinemann L, Jacques Y. Oral insulin and buccal insulin: a critical reappraisal. J Diabetes Sci Technol. 2009; 3: 568–584.
38. Heinemann L, Nosek L, Flacke F, Albus K, Krasner A, Pichotta P, Heise T, Steiner S. U-100, pH-Neutral formulation of VIAject(®) : faster onset of action than insulin lispro in patients with type 1 diabetes. Diabetes Obes Metab. 2012; 14: 222–227.
39. Heise T, Linnebjerg H, Cao D, et al.: Ultra Rapid Lispro lowers postprandial glucose and more closely matches normal physiological glucose response compared with other rapid insulin analogs. American Diabetes Associations 79th Scientific Sessions; June 7–11, 2019; San Francisco, CA.
40. Heller S, Buse J, Fisher M, Garg S, Marre M, Merker L, Renard E, Russell-Jones D, Philotheou A, Francisco AM, et al. Insulin degludec,

an ultra-longacting basal insulin, versus insulin glargine in basal-bolus treatment with mealtime insulin aspart in type 1 diabetes (BEGIN Basal-Bolus Type 1): a phase 3, randomised, open-label, treat-to-target non-inferiority trial. Lancet. 2012; 379: 1489–1497.

41. Herkert D, Vijayakumar P, Luo J, et al.: Cost-related insulin underuse among patients with diabetes. JAMA Intern Med 2019; 179: 112–114.
42. Hirsch IB, Bode B, Courreges JP, Dykiel P, Franek E, Hermansen K, King A, Mersebach H, Davies M. Insulin degludec/insulin aspart administered once daily at any meal, with insulin aspart at other meals versus a standard basal-bolus regimen in patients with type 1 diabetes: a 26-week, phase 3, randomized, open-label, treat-to-target trial. Diabetes Care. 2012; 35: 2174–2181.
43. Hirsch IB, Juneja R, Beals JM, Antalis CJ, Wright EE. The evolution of insulin and how it informs therapy and treatment choices. Endocr Rev. 2020; 41: 733–755. doi:10.1210/endrev/bnaa015.
44. Hirsch IB. Glycemic variability and diabetes complications: does it matter? Of course. Diabetes Care. 2015; 38: 1610–1614. doi:10.2337/dc14-2898.
45. Home PD. The pharmacokinetics and pharmacodynamics of rapidacting insulin analogues and their clinical consequences. Diabetes Obes Metab 14: 780–788, 2012. doi:10.1111/j.1463-1326.2012.01580.x.
46. Hompesch M, McManus L, Pohl R, Simms P, Pfützner A, Bülow E, Flacke F, Heinemann L, Steiner SS. Intra-individual variability of the metabolic effect of a novel rapid-acting insulin (VIAject) in comparison to regular human insulin. J Diabetes Sci Technol. 2008; 2: 568–571.
47. Jansen HJ, Vervoort GM, de Haan AF, et al.: Diabetes-related distress, insulin dose, and age contribute to insulin-associated weight gain in patients with type 2 diabetes: results of a prospective study. Diabetes Care 2014; 37: 2710–2717.
48. Jeitler K, Horvath K, Berghold A, Gratzer TW, Neeser K, Pieber TR, Siebenhofer A. Continuous subcutaneous insulin infusion versus multiple daily insulin injections in patients with diabetes mellitus: systematic review and meta-analysis. Diabetologia. 2008; 51: 941–951.
49. Jonassen I, Havelund S, Hoeg-Jensen T, Steensgaard DB, Wahlund PO, Ribel U. Design of the novel protraction mechanism of insulin degludec, an ultra-long-acting basal insulin. Pharm Res. 2012; 29: 2104–2114.
50. Jose S, Fangueiro JF, Smitha J, Cinu TA, Chacko AJ, Premaletha K, Souto EB. Cross-linked chitosan microspheres for oral delivery of insulin: Taguchi design and in vivo testing. Colloids Surf B Biointerfaces. 2012; 92: 175–179.
51. Kaarsholm NC, Lin S, Yan L, et al.: Engineering glucose responsiveness into insulin. Diabetes 2018; 67: 299–308.

52. Klaff LJ, Cao D, Dellva MA, et al.: Ultra Rapid Lispro improves postprandial glucose control vs. Humalog (lispro) in T1D: PRONTO-T1D Study. American Diabetes Associations 79th Scientific Sessions; June 7–11, 2019; San Francisco, CA.
53. Klonoff DC, Bode BW, Cohen NJ, et al.: Divergent hypoglycemic effects of hepatic directed prandial insulin: a 6-month study in type 1 diabetes mellitus (T1DM). American Diabetes Associations 79th Scientific Sessions; June 7–11, 2019; San Francisco, CA.
54. Korytkowski M, Bell D, Jacobsen C, Suwannasari R. A multicenter, randomized, open-label, comparative, two-period crossover trial of preference, efficacy, and safety profiles of a prefilled, disposable pen and conventional vial/syringe for insulin injection in patients with type 1 or 2 diabetes mellitus. Clin Ther. 2003; 25: 2836–2848.
55. Korytkowski M, Niskanen L, Asakura T. FlexPen: addressing issues of confidence and convenience in insulin delivery. Clin Ther. 2005; 27 Suppl B: S89–100.
56. Krug AW, Visser SAG, Tsai K, et al.: Clinical evaluation of MK-2640: An insulin analog with glucose-responsive properties. Clin Pharmacol Ther 2019; 105: 417–425.
57. Leah M. Wilson, and Jessica R. Castle Recent Advances in Insulin Therapy. DIABETES TECHNOLOGY & THERAPEUTICS Diabetes Technol Ther. December 2020; 22(12): 929–936.
58. Leohr J, Dellva MA, Coutant DE, et al.: Ultra Rapid Lispro accelerates insulin lispro absorption and insulin action vs. Humalog (lispro) in patients with T2D. American Diabetes Associations 79th Scientific Sessions; June 7–11, 2019; San Francisco, CA.
59. Li T, Shi XW, Du YM, Tang YF. Quaternized chitosan/alginate nanoparticles for protein delivery. J Biomed Mater Res A. 2007; 83: 383–390.
60. Linnebjerg H, Zhang Q, Labell ES, et al.: Ultra Rapid Lispro accelerates insulin lispro absorption and insulin action vs. Humalog (lispro) in patients with T1D. American Diabetes Associations 79th Scientific Sessions; June 7–11, 2019; San Francisco, CA.
61. Ma Z, Yeoh HH, Lim LY. Formulation pH modulates the interaction of insulin with chitosan nanoparticles. J Pharm Sci. 2002; 91: 1396–1404.
62. Magwire ML. Addressing barriers to insulin therapy: the role of insulin pens. Am J Ther. 2011; 18: 392–402.
63. Martin AL, Martin MM. Continuous infusion of insulin vs repeated S.C. injections in the treatment of diabetic ketoacidosis in children. Acta Diabetol Lat. 1978; 15: 81–87.
64. Mastrototaro J. The MiniMed Continuous Glucose Monitoring System (CGMS) J Pediatr Endocrinol Metab. 1999; 12 Suppl 3: 751–758.

65. Meiffren G, Seroussi C, Ranson A, et al.: BioChaperone Pramlintide Insulin, a new co-formulation of pramlintide (pram) and human insulin (ins), improves postprandial blood glucose (BG) vs. both separate injections of pram+ins and insulin lispro (lis) in subjects with T1D. American Diabetes Associations 79th Scientific Sessions; June 7–11, 2019; San Francisco, CA.
66. Nava-Arzaluz MG, Calderon-Lojero I, Quintanar-Guerrero D, Villalobos-Garcia R, Ganem-Quintanar A. Microneedles as transdermal delivery systems: combination with other enhancing strategies. Curr Drug Deliv. 2012; 9: 57–73.
67. Owens DR, Bolli GB. The continuing quest for better subcutaneously administered prandial insulins: a review of recent developments and potential clinical implications. Diabetes Obes Metab. 2020; 22: 743–754. doi:10.1111/dom.13963.
68. Pan Y, Li YJ, Zhao HY, Zheng JM, Xu H, Wei G, Hao JS, Cui FD. Bioadhesive polysaccharide in protein delivery system: chitosan nanoparticles improve the intestinal absorption of insulin in vivo. Int J Pharm. 2002; 249: 139–147.
69. Peyrot M, Rubin RR, Kruger DF, Travis LB: Correlates of insulin injection omission. Diabetes Care. 2010; 33: 240–245.
70. Pozzilli P, Raskin P, Parkin CG. Review of clinical trials: update on oral insulin spray formulation. Diabetes Obes Metab. 2010; 12: 91–96.
71. Ramachandran R, Paul W, Sharma CP. Synthesis and characterization of PEGylated calcium phosphate nanoparticles for oral insulin delivery. J Biomed Mater Res B Appl Biomater. 2009; 88: 41–48.
72. Ran Cheng, Nadine Taleb, Meggie Stainforth-Dubois, and Rémi Rabasa-Lhoret The promising future of insulin therapy in diabetes mellitus. American Journal of Physiology. Endocrinology and Metabolism. 2021; 320: E886-E890. ReviewInsulin’s First 100 Years - Where Next?
73. Rao R, Nanda S. Sonophoresis: recent advancements and future trends. J Pharm Pharmacol. 2009; 61: 689–705.
74. Rosenfeld L. Insulin: discovery and controversy. Clin Chem. 2002; 48: 2270–2288.
75. Sharma G, Sharma AR, Nam JS, et al.: Nanoparticle based insulin delivery system: the next generation efficient therapy for type 1 diabetes. J Nanobiotechnology 2015; 13: 74.
76. Slama G, Hautecouverture M, Assan R, Tchobroutsky G. One to five days of continuous intravenous insulin infusion on seven diabetic patients. Diabetes. 1974; 23: 732–738.
77. Steiner S, Hompesch M, Pohl R, Simms P, Flacke F, Mohr T, Pfützner A, Heinemann L. A novel insulin formulation with a more rapid onset of action. Diabetologia. 2008; 51: 1602–1606.

78. Steiner S, Pfützner A, Wilson BR, Harzer O, Heinemann L, Rave K. Technosphere/Insulin--proof of concept study with a new insulin formulation for pulmonary delivery. Exp Clin Endocrinol Diabetes. 2002; 110: 17–21.
79. Subhashini Yaturu Insulin therapies: Current and future trends at dawn. World J Diabetes. 2013; 4(1): 1–7.
80. Sung HW, Sonaje K, Feng SS. Nanomedicine for diabetes treatment. Nanomedicine (Lond) 2011; 6: 1297–1300.
81. Tahrani AA, Bailey CJ, Barnett AH. Insulin degludec: a new ultra-longacting insulin. Lancet. 2012; 379: 1465–1467.
82. Thohan S, Hu WT, Donovan MJ, et al.: Glycemic control with pramlintide and insulin coformulations: preclinical evaluation of a novel single injection, room temperature stable formulation. American Diabetes Associations 79th Scientific Sessions; June 7–11, 2019; San Francisco, CA.
83. Trapani A, Lopedota A, Franco M, Cioffi N, Ieva E, Garcia-Fuentes M, Alonso MJ. A comparative study of chitosan and chitosan/cyclodextrin nanoparticles as potential carriers for the oral delivery of small peptides. Eur J Pharm Biopharm. 2010; 75: 26–32.
84. VandenBerg MA, Webber MJ: Biologically inspired and chemically derived methods for glucose-responsive insulin therapy. Adv Healthc Mater 2019; 8: e1801466.
85. Venugopalan P, Sapre A, Venkatesan N, Vyas SP. Pelleted bioadhesive polymeric nanoparticles for buccal delivery of insulin: preparation and characterization. Pharmazie. 2001; 56: 217–219.
86. Wakil A, Atkin SL. Insulin degludec--a new-generation basal insulin. Expert Opin Biol Ther. 2012; 12: 539–542.
87. Xu HB, Huang KX, Zhu YS, Gao QH, Wu QZ, Tian WQ, Sheng XQ, Chen ZX, Gao ZH. Hypoglycaemic effect of a novel insulin buccal formulation on rabbits. Pharmacol Res. 2002; 46: 459–467.
88. Yu J ZY, Bomba H, Gu Z: Stimuli-responsive delivery of therapeutics for diabetes treatment. Bioeng Transl Med 2016; 1: 323–337.

ИНСУЛИН

ИСТОРИЯ И ЭВОЛЮЦИЯ

ПРЕДИСЛОВИЕ К ТРЕТЬЕМУ ИЗДАНИЮ

С тех пор, как первые две книги были написаны в 1996 году (на румынском и английском языках), накопилось много новых документов, касающихся научной деятельности Паулеску, а также событий в Торонто, в компании Eli Lilly в Индианаполисе, США, в Великобритании и в Копенгагене (в компании Ново). Последняя выдвинула самые веские предложения для присуждения Нобелевской премии в 1923 году.

В работе Майкла Блисса есть очень краткое упоминание о визите Августа Крога и его жены Марии Крог в Торонто в период с 23 по 25 ноября 1922 года, чтобы отвлечь внимание от истинного первооткрывателя инсулина Н. К. Паулеску. Его работа не была известна А. Крогу, так как областью его исследований была физиология периферического кровообращения (за которую он получил Нобелевскую премию в 1920 г.). Его визит в Торонто в ноябре 1922 года был незапланированным и вызван здоровьем его жены. Незадолго до этого у нее развился диабет и ей срочно требовалось лечение. Нобелевские лауреаты обычно читали лекции в последующем году (в данном случае 1921) в Европе и США, но не в Канаде. Если бы поездка состоялась в 1921 году, он наверняка не узнал бы о возможности лечения диабета. Из-за болезни одного из его детей визит был отложен до 1922 года, когда было решено, что его будет сопровождать жена Мари. Во время поездки, которая состоялась ближе к концу года, в прессе стала появляться информация о том, что в Университете Торонто получены некоторые обнадеживающие результаты в отношении применения экстракта поджелудочной железы для лечения диабета. В этот период ожидались результаты исследования на эту тему, предложенные компанией Eli Lilly. Август Крог спросил, могут ли они навестить профессора Маклеода в Торонто. Джослин связался с Маклеодом, который был в восторге от встречи с Крогами, и Мари настояла, чтобы они прибыли как можно скорее. В Торонто Маклеод принимал их в своей роскошной квартире, и можно представить, что главным предметом обсуждения был диабет, очевидно, в видении Маклеода. По этому случаю Кроги посетили отделение, где проводились процедуры лечения новым экстрактом, первоначально называвшимся «Илетин» или «Ислетин». Именно по предложению Маклеода было использовано название «инсулин», вероятно, по памяти о предложении, сделанном в 1909 году бельгийским физиологом Жаном де Мейером (1878-1934). Это же название использовалось на конференции, которую он провел в Американской медицинской ассоциации 3 мая 1922 года. Никто не знает подробностей обсуждений

Крога отдельно с Маклеодом и Бантингом. Понятно, что последний представил другую версию вещей, не упомянув, что экстракт, который он использовал, был произведен исключительно Коллипом. В августе Крог не смог встретиться ни с Коллипом, который, подвергшись жестокому нападению Бантинга, покинул город, ни с Бестом, который уехал, чтобы обручиться с будущей миссис Бест. Похоже, что Мари Крог проверила инсулин, который оказался эффективным в отношении её гликемии, несмотря на некоторые неприятные местные реакции.

Следует упомянуть, что во время бесед с Маклеодом Kроги спросили его, не может ли он получить от Университета Торонто права на производство инсулина паралельно и в Копенгагене, зная об энтузиазме и трудолюбии Хагедорна (детского диабетолога). Положительный ответ на запрос Крога был для Маклеода простой формальностью. По его просьбе это разрешение было быстро предоставлено в письменной форме недавно созданным «Комитетом по инсулину» в Университете Торонто. Протокол был передан Хагедорну, таким образом, ко времени их возвращения через две недели Хагедорн уже усовершенствовал технику выделения инсулина со значительными корректировками метода экстракции, используемого канадцами. Это объясняет, почему в 1923 году самым лучшим и дешевым был инсулин, производимый компанией NOVO в Копенгагене.

Данные обстоятельства объясняют, почему в начале 1923 года Август Крог был главной фигурой в предложении о присуждении Нобелевской премии канадцам Маклеоду и Бантингу, именно в таком порядке. Бантинг бурно отреагировал, заявив, что, если порядок предложения (Маклеод, Бантинг) не изменится, он откажется от выдвижения. Такой реакции никогда не было в истории лауреатов Нобелевской премии, но по неясным причинам номинация наконец была сделана в пользу Бантинга. На наш взгляд, выдвижение кандидатуры Августа Крога было сделано им добросовестно и, очевидно, как-то в знак благодарности за то, что в Копенгагене также разрешено производить инсулин. Трудно поверить, что у него были какие-либо сомнения относительно этого выбора до самой смерти, поскольку не было возможности ознакомиться ни с одной из работ Паулеску или любого другого исследователя данного препарата. Действительно, все его усилия после 1922 г. были сосредоточены только на разработке и производстве инсулина в Копенгагене. Он полностью отказался от других исследований в области физиологии, за которые получил Нобелевскую премию, но не был в курсе многочисленных трясок в «Крабовой корзине» Торонто.

Новые и интересные элементы появились в монографии Эли Лилли (1885-1977) «Жизнь» Дж. М. Мэдисона, изданной в 1989 г. В этой книге обсуждается проблема взаимоотношений между наукой и

фармацевтическим бизнесом. Соответствующий пункт воспроизводится ниже:

«*Инсулин был самым важным лекарством в этот переходный период и в истории компании, который сделал больше, чем любой другой препарат или процесс, чтобы превратить фирму из Индианаполиса в одном из крупнейших производителей фармацевтической продукции в мире и который принес кроме престижа и огромную прибыль. И это также предоставило менеджерам компании и учёным опыт и уверенность, побудившие их активно искать новые лекарства и новые способы их производства. Это было, как позже вспоминал один из сотрудников, как будто «мы получили нашу первую пару модных штанов в 1922 году». Но один только инсулин не привел бы к крупным изменениям. За успехом этого единственного препарата стояли годы роста и развития компании. Особенно важной была исследовательская инициатива, начатая в 1919 году. И в целом важным было постепенное улучшение производственных возможностей, которое вытекало из долгого и упорного стремления Эли Лилли к систематическому управлению. Без этих приготовлений Индианапольсская компания не была бы готова к длительному путешествию в Торонто. «Это было, — вспоминал позже Лилли, — как будто мы подстраивали себя к моменту готовности только для того, чтобы участвовать в этом знаменательном событии».*

Из работы Блисса просматривается ясно обещание Клоуза, директора по исследованиям компании Lilly, данное Бантингу, что они срочно организуют многоцентровое исследование в США и Канаде под его руководством и команды из Торонто, чтобы была прочная основа для их выдвижения на Нобелевскую премию. Клоуз с самого начала понял, что Университет Торонто поддержал канадца Бантинга, а не шотландца Маклеода. Для него Бантинг был подходящим человеком, чтобы использовать его в любой момент. Его интересовала только коммерческая сторона проблемы, что вполне естественно для такой крупной компании. В книге, написанной Эли Лилли, нет упоминания об этих отношениях и их значении, поскольку они не очень хотели, чтобы эти неэтичные переговоры были преданы широкой гласности.

Другой источник информации был предложен Барбарой Коллип Вятт, второй дочерью Коллипа, которой мы предложили экземпляр книги «Повторное открытие инсулина». Письмо её приведено ниже и воспроизведено в конце этой книги с её подписью.

CJ WYATT, M.D.
БАРБАРА С УАЙАТТ, доктор медицины
27 января 1997 г.
Д-ру К. Ионеску-Тырговиште
ул. Ботяну 3Б, кв. 5
Бухарест 1 Румыния

«Уважаемый доктор Тырговиште,

На прошлой неделе моим приоритетом и удовольствием было просмотреть вашу книгу «Повторное открытие инсулина», которую вы так любезно подарили мне в Торонто 6 октября 1996 года. После возвращения в Рим моему мужу пришлось сделать ангиопластику. В 1988 году ему сделали 4-х сосудистое шунтирование. Из-за осложнений была проведена баллонная процедура (в протез был вставлен стент, а другой сосуд был очищен с помощью баллона). Сейчас он чувствует себя достаточно хорошо.

Я рада была узнать из книги о вашей выдающейся карьере, и то что вы нашли меня в Торонто и лично передали мне книгу с вашим приветствием и подписью. Я ценю вашу оценку вклада моего отца в исследованиях инсулина в Торонто. Он был самым преданным и трудолюбивым исследователем; а также скромный и сдержанный, и очень заботливый человек. Семья имела для него первостепенное значение, так как он посещал множество научных встреч и другие лаборатории интересуясь препаратом для лечения жены. После окончания медицинского факультета в Макгилле, затем стажировки и службы в Медицинском корпусе Королевской канадской армии, я вышла замуж, а затем провела год работы в лаборатории моего отца, получив степень магистра. После того, в то самое время, когда доктор Коллип смог устроиться в Университет Западного Онтарио, мы с мужем переехали в Соединенные Штаты. В сентябре этого года нашей семье исполнится 50 лет и встречать юбилей мы будем в Риме.

Я прилагаю перепечатку из «Биографических воспоминаний членов Королевского общества», озаглавленную «КОЛЛИП ДЖЕЙМС БЕТРАМ, 1892–1965», и, я уверена, что она покажется вам исчерпывающей и очень информативной. Возможно, вам будет интересно узнать, что он был первым из трех (Бантинг, Бест и Коллип), избранным членом Лондонского королевского общества. Как вы заметили, он также получил почётные степени Оксфорда, Лондонского университета (Англия), Гарвардского в Штатах, и во многих других канадских университетах.

Я также прилагаю несколько фотографий, которые вы просили. Надеюсь, что мы сможем поддерживать связь. Наилучшие Вам пожелания счастья, здоровья и успехов в Новом 1997 году!

С уважением, Барбара Коллип Уайтт»

Другую информацию мы нашли в буклете «Биографические воспоминания членов Королевского общества», изданном по случаю избрания Коллипа в Лондонское Королевское общество. К этому можно добавить два утверждения, сделанные Коллипом относительно открытия инсулина, а именно: «весь инсулин, использовавшийся в 1922 г. в Торонто, был произведен им самим», другими словами, тот, что был приготовлен в соответствии с его протоколом; второе заключалось в том, что «Правда об открытии инсулина появится после того, как мы все покинем этот мир». Он сказал это, так как знал, что у каждого из четырех членов канадской команды была своя версия открытия инсулина.

Новый взгляд Майкла Блисса на то, что произошло в Торонто в 1920-1923 гг., был опубликован в 1993 г. в Journal of the History of Medicine and Allied Sciences, vol. 48, с. 153-174. Здесь представлены данные о том, как Чарльз Бест переписал историю открытия инсулина, причем многие данные были взяты Блиссом из его работы 1982 года. К сожалению, эта версия оставалась основным источником информации, включая многие подделки, продвигаемые Бестом в его многочисленных публичных выступлениях.

Дополнительные данные из Копенгагена, Лондона и Индианаполиса будут включены в другую работу, которую мы уже планируем.

При этом, помимо открытия Паулеску, мы должны принять во внимание многочисленные медицинские приоритеты, опубликованные им в различных журналах из Парижа и Льежа,а из этого вытекает высказываемое мной утверждение, что Н. Паулеску можно считать величайшим европейским новатором в физиологии во второй половине 19 в. Достовернойно известно, что исследования во всех областях физиологической науки столкнулись с сильным препятствием из-за двух мировых войн, происходивших в Европе.

Для членов Европейского Союза и для солидарности всех учёных на этой важной территории цивилизации было бы гордостью узнать правду об этом открытии. Эта истина гласит, что открытие инсулина было сделано в Европе, в Бухаресте, и даже название «инсулин» было заимствовано Маклеодом у бельгийского физиолога Жана де Мейера.

Проф. К. Ионеску-Тырговиште

ПРЕДИСЛОВИЕ КО ВТОРОМУ ИЗДАНИЮ

Четыре месяца назад, когда я закончил писать эту книгу, я не думал, что мне предстоит огромная работа, чтобы подготовить второе издание. Оно действительно новое, так как содержит множество модификаций и дополнений к первому. Это была огромная работа, потому что через две недели это второе издание должно было быть представлено в Торонто в период с 6 по 9 октября на «Международном научном симпозиуме, посвященном функции бета-клеток и действию инсулина» под заголовком 75-летие ПРАЗДНОВАНИЯ ОТКРЫТИЯ ИНСУЛИНА.

Впервые я увидел объявление об этом симпозиуме на конгрессе IDF в Кобе в ноябре 1994 года, когда я полагал, что обсуждаемое празднование будет посвящено Паулеску, первооткрывателю инсулина, а также Коллипу, Маклеоду, Бантингу и Бесту, которые разработали технологию для получения и применения его в терапии человека. На обложке предварительной программы я с удивлением заметил, что изображены только четыре канадца в следующем порядке: Бантинг, Маклеод, Бест и Коллип. Напомню, что 75 лет назад в сентябре-октябре 1921 года в Торонто между четырьмя членами канадской группы началась самая ожесточённая битва в истории науки. К сожалению, драка в прямом смысле происходила не в лаборатории, а за кулисами Торонтского Университета.

Не соглашаясь с дележкой открытия инсулина, странная канадская группа быстро распалась, Коллип, полный страха перед Бантингом, отступил в Альберту, а Маклеод с отвращением ушел из места, для него непереносимым, в Абердин.

Остались только Бантинг и Бест. Первый погиб в результате трагического несчастного случая в 1941 году, не сделав в дальнейшем сколько-нибудь значительного научного вклада, оставив впечатление, что открытие инсулина, которое ему приписывают, было случайным событием в его полной приключений жизни.

Неся тяжелое бремя на душе, Бест ушел из жизни в 1978 году, упустив шанс, данный ему судьбой в 1969 году, исправить ошибку, которую он более полувека назад допустил по отношению к знаменитому румынскому физиологу Н. К. Паулеску,который стал легендой и мучеником на священном алтаре науки. В частном письме, написанном проф. Павел, он (Чарльз Бест) «очень сожалел об ошибке их перевода», но никогда публично не сделал в своих многочисленных речах необходимой официальной поправки.

Осень 1996 года стала для нас сезоном Паулеску. Я почувствовал это всего две недели назад, на Европейском диабетическом конгрессе в

Вене, где доступные но ограниченные экземпляры первого издания этой работы не смогли удовлетворить желание всех ученых узнать правду.

В 1941 году Коллип пророчески предсказал, что правда об открытии инсулина откроется гораздо позже. Эта работа по сути явилась «Свидетельством о рождении инсулина», подписанное Паулеску 31 августа 1921 года, которое до настоящего времени тщательно скрывалось канадской историографией. В Священном Писании сказано: «Вы познаете Истину, и Истина сделает вас свободными». Истина, содержащаяся в этой книге, несет в себе посыл: Нет побежденных, есть только завоеватели.

Паулеску не смог добится своего признания от канадцев,потому-что сами они этого не хотели, так как им это было невыгодно. Как сказали некоторые мудрые люди 75 лет назад, «в проблеме инсулина славы хватит на всех: и для Паулеску, открывшего инсулин, и для Коллипа, Маклеода, Бантинга и Беста, которые сделали возможным первое успешное применение инсулина на людях».

ЧАСТЬ ПЕРВАЯ
СОБЫТИЯ, ПРЕДВЕЩАЮЩИЕ ОТКРЫТИЕ ИНСУЛИНА

Призыв к истине
Amicus Platon, sed magis amica veritas.
Платон мне друг, но Истина дороже.
(Аристотель – «Никомахическая этика»)

Истина находится в пределах небольшого и надежного компаса, но возможны огромные ошибки
(Генри Сент-Джон Болингброк, «Размышления об изгнании»)

Ложь ходит по свету, в то время как правда только надевает башмаки.
«Почти» и «Очень близко» избавляют многих от лжи.

Mendacem memorem esse oportet.
У лжеца должна быть отличная память.
(Квинтилиан, «Институционная оратория»)

Глава 1.

Неортодоксальное признание

Хотел бы, прежде всего, поблагодарить незабвенных И. Павела и доктора К. Анджелеску, поверившие в меня, чтобы передать эстафету битвы за первооткрывателя инсулина вместе с документами, которые помогают завершить «дело Паулеску». Эту эстафету, которую они получили от Яна Мюррея в 1974 г., я пронес к 75-летию открытия инсулина в 1921 г. В этой работе вечно молодой профессор Штефан Милку, в свои более чем 90 лет, оставался очень активным. Он охарактеризовал мою книгу на румынском: «Инсулин: медицинское открытие века принадлежит румыну Н. К. Паулеску» (1996) следующими словами:

«*Четверть века назад вместе с проф. И. Павелом я сделал первые шаги по установлению непреложной истины: инсулин был открыт нашим великим физиологом Н. К. Паулеску. В свое время мы выиграли один бой, но битва продолжалась и продолжается и по сей день. Эта работа, написанная одним из моих учеников на основе новых и исторически ценных документов, является свидетельством этого большого сражения. Читатель убедится, что на небосклоне медицинской науки XX века Паулеску останется самой яркой фигурой*».

Я благодарю доктора Лоуренса Нвабудике, молодого нигерийского исследователя работающий у нас в Румынии, специализирующегося по дерматологии, который оказался посланным провидением, чтобы помочь мне в английских переводах этой книги и часто предлагая мне иногда умерить свою нетерпимость по отношению к тем, кто чинит много препятствий в доказательстве заслуг Паулеску в открытии инсулина. Вот почему обвинения в адрес Бантинга, Беста и Маклеода в «квалифицированном воровстве», против которых, правда недостаточно доказательств, превратились в дискуссию об этике и морали научных исследований. Так получилось, что в один из дней, проведенных вместе, он принёс мне книгу под названием «Долгий путь к свободе», написанную Нельсоном Манделой, которая укрепила моё ощущение того, что при настойчивости и мудрости можно добиться победы правды в старом спорном вопросе. Точно так же, как эта книга была признана «одним из самых необычных политических рассказов прошлого века», история инсулина станет одним из самых необычных научных рассказов нашего времени.

Я благодарен профессору Альберти, который в предисловии к нашей книге «Кислотно-щелочной баланс» дал мне импульс, написав следующее в далёком 1978 году:

«…Румыния уже имела этот горький опыт. Классический пример – у Паулеску инсулин был в руках за много лет до Бантинга и Беста, но публикация была отложена из-за Первой мировой войны. Хотя в конце концов его публикация предшествовала публикации Бантинга и Беста, она была на французском языке, малоизвестном англоязычным учёным».

Я пользуюсь этой возможностью, чтобы поблагодарить его за прекрасные слова, написанные почти два десятилетия назад.

Благодаря их интересу, проявленному к процессу доказательства места Паулеску в этом эпохальном открытии, я благодарю проф. Р. Корец (Чехия), Р. Люфт (Швеция), Х. Лестраде и Г. Кателино (Франция), Л. Кралль (США), М. Бергер (Германия), П. Лефевр (Бельгия) С. Бажай (Индия) и многих других.

Я сожалею, что, несмотря на обмен идеями с Майклом Блиссом в нашей переписке между 1989 и 1991 годами, он не изменил радикально своего взгляда на выдающийся вклад Паулеску в этом открытии. Это укрепило моё убеждение, что непризнание данного приоритета связано с плохим знанием работ великого румынского физиолога, даже Майклу Блиссу, совершивший серьезную ошибку, упомянув где-то в своей книге, что Паулеску имел неправильное представление о патогенезе диабета, что для меня является настоящим кощунством.

Включив его впереди Бантинга, Беста, Маклеода и Коллипа среди «первооткрывателей инсулина» в главе, написанной в «Учебнике диабета» под редакцией Дж. К. Пикапа и Дж. Уильямса в 1993 г., я считаю, что ему частично удалось исправить искажение роли Паулеску в этом открытии в своей монографии, опубликованной в 1982 г. Я сожалею, что Пикап не смог принять участие в XXII-ом Румынском диабетическом конгрессе 23-26 мая 1996 г., посвященный настоящему празднованию 75-летия инсулина. Он смог бы также принять участие в церемонии открытия мемориальной доски на доме Паулеску, проходившая в атмосфере, невероятно неординарной для бурного конца этого сложного второго тысячелетия. После встречи, которую мы провели в Торонто (в 1996 г.) к 75-летию клинического применения инсулина, я надеялся, что мы сможем синхронизировать наши будущие планы по проведению румынско-канадской встречи в этом вопросе. Мы не можем переложить это обязательство (по крайней мере, я не могу) на исследователей третьего тысячелетия, которые спросят, почему мы не выполнили своевременно свой долг, являющийся следствием событий, происходивших в нашем столетии. Почему мы должны причисляться к виновным в задержке установления истины об этом открытии, когда в 2021 году будет отмечаться столетие его? Как сказал Левеллин Баркер:

«В инсулине достаточно славы для всех», (и мы добовляем) как для Паулеску, первооткрывателя, так и для заслуженной канадской команды, применившая это великое открытие на практике.

Я благодарю молодых художников-стажеров Анамарию Ионеску (моя младшая дочь) и Роберто Апати за создание портрета Паулеску, а также за обложку и иллюстрации к книге; Лорету Ионеску (моя старшая дочь недавно закончившая медицинский Университет) и выразила желание принять эстафету битвы за Паулеску под защитой своей матери и моей жены Камелиты Ионеску (детского эндокринолога). Ее отец, профессор Барбиллиан Николае, был одним из учеников Паулеску и одним из немногих, получивших высшую оценку на сложном экзамене по физиологии на втором курсе. Это произошло в 1915 году, как раз в то время, когда Профессор проводил свои опыты с экстрактом поджелудочной железы. Я получил от него много устных сведений об этом периоде, но им нет места здесь, в книге, основанной на письменных документах. Кроме того, я выражаю благодарность г-ну Виктору Коллеку и г-ну Николае Джеаману за их усилия по организации иллюстраций 12 наиболее важных экспериментов, где ясно показаны физиологические эффекты инсулина (панкреина).

Я хочу поблагодарить г-на Евгения Бара, директора компании Romtrans и BRD за его финансовую и техническую поддержку, которая позволила опубликовать эту работу в короткие сроки и в приемлемом качестве.

Проф. К. Ионеску-Тырговиште

Призыв к истине: Чтобы создать немного беллетристики, нужно много истории.
(Генри Джеймс)

Пересечение океана по-прежнему является средством, с помощью которого историк может сделать шаг назад, чтобы добится перспективы.
(Малкольм Коули)

То, что несправедливо, на самом деле никому не может принести пользу; то что соответствует действительности никому не навредит.
(Генри Джордж)

Убедитесь, что вы правы, тогда все пути вам открыты.
(Дэвид Крокетт)

Veritatem Laborare nimis saepe aiunt, extuingui numquat.
Истина часто остается в тени, но никогда не исчезает

Лжецу не верят, даже тогда, когда он говорит правду.

Одна ложь способна на много бед.

Глава 2.

Введение

История открытия инсулина интересна не только прослеживанием цепочки событий, необходимых для раскрытия хорошо скрытой тайны жизни, но и проблемами, связанными с этикой и людьми от науки, а также уроками, которые мы можем извлечь, на примере событий, имевших место в Торонто, для признания этого великого открытия.

На самом деле, упрощая, она не отличалось от других великих открытий. После долгой и напряженной работы, которая проводилась с упорством и исключительным профессионализмом, 31 августа 1921 года выдающийся румынский физиолог Н. К. Паулеску опубликовал большую работу, где он объявил об открытии столь важного антидиабетического гормона поджелудочной железы, получившего название Панкреин.

Все опубликованные им данные о физиологических особенностях этого гормона впоследствии во всех деталях подтвердились. Заключение этой статьи было задумано таким образом, что его можно рассматривать как «Свидетельство о рождении инсулина» и оно представлено в Прологе 1.

События, последовавшие после этого, были направлены на получение совместимой и приемлемой формы инсулина для человека. Борьба за это долго велась как в Бухаресте, так и в Торонто. В Бухаресте эта битва завершилась 10 апреля 1922 г., когда Паулеску получил патент под названием «Панкреин и способ его производства», представленный в прологе 2. Значение этого патента было очевидным, но производство экстракта на практике ему не удалось, к сожалению.

16 января 1922 года в Торонто блестящий биохимик Коллип под руководством Маклеода успешно добился очистки экстракта, пригодного для человека с помощью которого Кэмпбелл, еще один член команды Маклеода, провёл первое успешное применение препарата на Леонарде Томпсоне 23 января 1922 года.

Поскольку между 31 августа 1921 г. (момент открытия инсулина) и 23 января 1922 г. (первое успешное применение его у человека) прошло всего полгода, многие исследователи путали эти два совершенно разных события, считая их одним и тем же явлением. Эта путаница была использована канадской историографией диабета в пользу своих по очевидным причинам: присвоить себе все заслуги в обоих событиях под именем открытия инсулина.

В Канаде из-за ожесточенной битвы «не на жизнь, а на смерть», произошедшее в «крабовой корзине» Торонто, всё было гораздо сложнее, как мы покажем в 3-ем Прологе и в других главах этой книги.

Эти события стали предметом подробного и компетентного анализа в знаменитой книге Блисса «Открытие инсулина». Прошу у Блисса прощения, если в моем положении диабетолога, а не историка, я внесу необходимые поправки для установления Истины. Появление её на свет можно отсрочить, но ни в коем случае нельзя избегать.

Я пытался, насколько это возможно, изложить свою точку зрения либо на основе существующих документов, либо на основе аргументов, щедро представленных Блиссом. Это причина многочисленных ссылок на его работу, основанную на документах из Торонто и к которым у меня не было доступа.

Если это даже не окончательный отчёт, он поможет дополнить «инсулиновое досье» новой и важной документацией, с которой Блисс в то время, когда он писал свою книгу, не мог ознакомиться, например, с содержанием патента Паулеску за его «Pancreine» или ссылки на его работы, сделанные Маклеодом в 1926 г., ясно показывающие, что вся канадская команда уже летом 1921 г. знала о Паулеску и осознавала важное значение его трудов.

Новые данные могут появиться при изучении парижских архивов, где работал Паулеску и тщательном изучении немногих документов, оставшихся в Бухаресте после разрушительной войны (первой мировой), а также архивов Скотта, Мурлина и Кушинга, учёных, близко знавших Паулеску.

В благодарность за диссертацию «Гипофиз мозга» (1908) легендарный Гарви Кушинг (его ровесник) прислал ему фотографию с прекрасным автографом.

Кушинг считал технику трансвисочной гипофизэктомии, впервые описанную Паулеску самым большим вкладом в эту область.

Глава 3.

Основные прологи.

Пролог 1

Недавно профессор Пьер Лефевр, формальный президент Международной диабетической федерации, заявил, что открытие инсулина («начатое Паулеску и завершенное Бантингом и Бестом в Торонто в 1921 году») является величайшим открытием этого века и одним из величайших открытий в мире (108). Однако, как видно, на имя Паулеску дается ссылка с 1921 г., а на Бантинга и Беста нет таковой, так как их первая публикация появилась только в 1922 г. С этой точки зрения цитата верна лишь отчасти, поскольку дата открытия

больше не могла быть изменена с 1921 года и Лефевр стремился к двусмысленной формулировке, опасаясь обидеть канадцев.

Данное открытие означало разгадку одного из самых загадочных в научном мире феноменов. Для этого требовалась титаническая работа, в которой принимала участие многочисленная команда исследователей – Клод Бернард, Лангерганс, Лансеро, Минковски,Паулеску и многие другие. Последний в трёх отдельных публикациях, датированных концом 1920 г. (2-й том, «Учебник медицинской физиологии», 23 июля 1921 г. в «Compte Rendu de Societe de Biologie de Paris» и, наконец, 31 августа 1921 г. в «Archives Internationales de Physiologie»), блестяще продемонстрировал наличие в поджелудочной железе антидиабетического гормона, предвосхитив тем самым его клиническое применение.

Как будет позже показано, открытие инсулина осуществилось в Европе благодаря работам, начатыми в Париже, и данными, полученными Лансеро и Минковским. Они были завершены Паулеску в Бухаресте благодаря применению безупречных физиологических рассуждений и его результаты были наконец опубликованы в Льеже в одном из самых престижных физиологических журналов того времени.

Документы, подтверждающие это утверждение, неопровержимы и могут быть найдены в этой работе, которая исправляет предвзятое представление о вкладе Паулеску в сделанное канадским историком Майклом Блиссом в книге «Открытие инсулина» [35]. Работа дала мне много информации о людях, местах и событиях, происходивших далеко за пределами Румынии. Я процитировал много отрывков, важных для понимания цепочки событий, предшествовавших этому открытию и особенно тех, которые последовали за этим и привели к его применению в клинической практике.

Здесь уместно сделать отступление по поводу определения момента открытия. Майкл Блисс приложил все усилия, чтобы убедить нас, что этот момент совпал с его успешным терапевтическим применением. Если бы это было так, то годовщину **открытия** следовало бы отмечать 23 января 1922 года, потому что именно Коллип произвел первый очищенный экстракт поджелудочной железы, а Кэмпбелл был тем врачом, который впервые ввёл этот экстракт в конце января 1922 года первому пациенту.

Согласно неписаному кодексу научных исследований, открытие знаменуется демонстрацией ранее неизвестной структуры, вещества или явления, определяемого точными и воспроизводимыми характеристиками, которые впоследствии становятся частью классического научного наследия. Момент открытия отмечается датой его публикации.

В случае с инсулином этим критериям явно соответствовали статьи и книгиПаулеску, которые были опубликованы в наиболее широко известных физиологических журналах того времени, где также печатались работы прославленного Мориса Артюс (1862-1945), французского физиолога, натурализованного в Швейцарии и описавший в 1903 г. явление местной анафилаксии (феномен Артюса); Жюля Борде (1870-1961), бельгийского биолога, первооткрывателя многих микробов и автора серологической реакции на сифилис (Борде-Вассерманн); В. Эйнтховена (1860-1927), голландского физиолога, лауреата Нобелевской премии за разработку электрокардиографической техники; Луи Лапика (1866-1952), французского физиолога, внесшего большой вклад в изучение электрической возбудимости нервов; И.П. Павлова (1849-1936) русского физиолога, лауреата Нобелевской премии за исследования в области условных рефлексов; Шарля Рише (1850-1935), французского физиолога, лауреата Нобелевской премии за исследования гуморального иммунитета и многих других членов редакционной коллегии. Ойген Глей и Эммануэль Гедон, чей вклад в исследование эндокринной секреции поджелудочной железы мы подробно обсудим позже, также входили в этот совет, наряду с Паулеску, который состоял в нем с 1921 по 1931 год. Мог ли тогда такой журнал быть малоизвестным или второсортным, как пытались заставить нас поверить канадцы?

Что касается качества работ, опубликованных Паулеску в его монументальном труде «Исследование роли поджелудочной железы в усвоении питательных веществ», то оно превосходит всё, что было написано в области эндокринной секреции поджелудочной железы не только до 1921 г., но даже с 1921 г. по 1923. Одним из аспектов его гениальности была демонстрация действия экстракта поджелудочной железы на все промежуточные этапы обмена белков, углеводов и липидов, как это широко известно в настоящее время. Ни одна научная группа никогда не сможет опровергнуть хотя бы одно из этих утверждений. Они сделаны на основе четких и точных экспериментов. С точки зрения фундаментальных исследований, связанных с физиологическими и фармакодинамическими характеристиками инсулина все работы канадцев, опубликованные в 1922 и 1923 гг., не смогли охарактеризовать эндокринную секрецию поджелудочной железы так, как это сделал в своих работах румынский автор.

Последний аспект касается дат публикации статей. Если взять за точку отсчета публикацию самой знаменитой и обширной статьи Паулеску от 31 августа 1921 года, то первая статья канадцев в феврале 1922 года отстаёт более чем на 6 месяцев. Этот интервал достигает одного года, если принять во внимание данные, опубликованные

Паулеску во 2-м томе «Учебника медицинской физиологии» в конце 1920 г. на французском языке и распространяемом парижским издательством «Vigot».

Ценность и хронология обсуждаемых работ показывают и доказывает, кто является единственным первооткрывателем экстракта панкреаса.

Чтобы завершить дискуссию об определении момента открытия инсулина, я категорически против точки зрения Блисса, представив отрывок из письма, отправленного Коллипом Г.М. Тори – президенту Университета Альберты, 8 января 1922 года:

«*В настоящее время моя задача состоит в том, чтобы выделить в форме, пригодной для человеческого применения, принципа, обладающий такими чудесными силами, о существовании которых многие подозревали, но никто до сих пор не доказал. Если вещество подействует на человека, это будет большим благом для медицины, а если и не получится, то в области углеводного обмена по крайней мере добавлена целая веха*».

Отсюда видно, что, в отличие от Блисса, Коллип ясно понимал разницу между открытием инсулина и его клиническим применением.

Дополнительный аргумент можно извлечь из «сентябрьских ссор 1922 года» группы Торонто. Бантинг и Бест признали, что значительный вклад Маклоуда был сделан после 1 февраля 1922 года, когда, по их словам, инсулин уже был открыт. В рассматриваемый период вся их экспериментальная работа проводилась исключительно на животных. Следовательно, утверждение Блисса о том, что инсулин был открыт только тогда, когда его использовали у людей, является необоснованным.

Работа выполнена и написана румынским диабетологом и в этом нет никаких сомнений. Лично я тоже не был знаком с кем-либо из главных героев, избранных судьбой для участия в трагедии, драме или мелодраме (какой бы термин ни был наиболее подходящим) в открытии инсулина. Однако я встречал многих, кто знал и канадцев, и Паулеску. Я ознакомился с небольшой частью научного наследия Паулеску, которое по политическим причинам было полностью запрещено в эпоху коммунистической диктатуры. В этот период уничтожены ценные архивы, содержащие его личные записи и лабораторные журналы. Это облегчило бы работу по отслеживанию его деятельности «день за днем», как это сделал Блисс, талантливый историк, который также извлек пользу из методологии историографии в пользу канадцев.

Глубоко вовлечённый в повседневную клиническую деятельность, единственными моментами, доступными мне, чтобы погрузиться в наследие Паулеску, было ночное время и выходные, большую часть которых я проводил вместе с доктором Лоуренсом Нвабудике,

молодым дерматологом из Нигерии, также озабоченый проблемами этики и морали. Его презентация в годовщину открытия инсулина в Бухаресте 23-26 мая 1996 года приводится в приложении 1. Я благодарен моей жене, тоже эндокринолога – которая понимала и поддерживала меня, а также была рядом и помогала в этой важной работе всё это время.

В любом случае, я удовлетворен тем, что после многих лет сомнений я успешно пополнил «Досье Паулеску» некоторыми дополнительными данными, отсутствующие в ценных работах Яна Мюррея, Генри Лестраде, Эрика Мартина, Иона Павела, Штефана Милку, Константина Барта, К. Анджелеску, Рудольфа Кореца и многих других, чьи имена можно найти в конце этой книги.

Хочу заявить, что «Досье» остаётся еще неполным, так как данные о периоде его деятельности в Париже недостаточно исследованы. Изучение архивов Лансеро, Дастре, Ренье, а также больниц Hotel Dieu и Notre Dame de Perpetuel Secours, где Паулеску проработал много лет, может пролить свет на важную информацию о раннем периоде его научной деятельности.

Анализируя многочисленные публикации, я постепенно пришёл к выводу, что благодаря его существенному вкладу в области эндокринологии, диабетологии и общей физиологии Паулеску можно считать одним из самых выдающихся физиологов этого столетия (XX).

Такое признание, хотя и посмертно, послужит стимулом для молодых исследователей, которым угрожает болезнь, названная нами как «синдром Бантинга», то есть болезнь «быстро обретённой славы», основанная на макиавеллиевском принципе «цель оправдывает средства».

Перефразируя слова французского философа Андре Мальро – «*Наука следующего тысячелетия будет либо этической и нравственной, либо её вообще не будет*».

Глава 4.

Пролог 2: Свидетельство о рождении инсулина

После длительной экспериментальной исследовательской работы 31 августа 1921 года Паулеску опубликовал в «Archives Internationales de Physiologie» монументальную статью, озаглавленную «Исследование роли поджелудочной железы в усвоении питательных веществ», замечательные выводы которой можно рассматривать как свидетельство о рождении инсулина. «Регистрация» этого свидетельства была сделана в Льеже и Париже, в редакции

вышеупомянутого известного международного журнала. Содержание представлено ниже:

I. если животному с диабетом, вызванным удалением поджелудочной железы, в яремную вену ввести её экстракт, мы наблюдаем:

а) уменьшение и временное подавление гипергликемии, которая может сменяться гипогликемией и уменьшением или даже временным подавлением глюкозурии;

б) значительное снижение мочевины крови и общей мочевины;

в) заметное уменьшение кетонемии и кетонурии.

II. Влияние экстракта поджелудочной железы на гликемию и глюкозурию зависит от интервала времени начиная сразу после инъекции, достигая пика примерно через 2 часа и продолжаясь около 12 часов.

Эффект также зависит от массы поджелудочной железы, используемой для приготовления экстракта.

III. Если нормальному животному, не страдающему диабетом, в вену вводят этот экстракт, отмечается заметное снижение гликемии, мочевины крови и общей мочевины.

IV. Подобных эффектов, особенно влияющих на диабетическую гипергликемию и глюкозурию, не вызываются:

а) в.в. введением солевого раствора;

б) в.в. инъекцией экстракта органа, другого чем поджелудочная железа;

в) интраспинальной инъекцией раствора нуклеата натрия, вызывающая приступ лихорадки».

Мы не считаем, что этот «Сертификат» не может быть оспорен. Но всё же все идентификационные признаки нового гормона были в нём описаны чётко, так, что не может быть в этом никаких сомнений.

На самом деле работа Паулеску является гениальной, с которой в этом столетии будет трудно сравниться, особенно если учесть, что в те времена данные, что он представил, были до тех пор совершенно неизвестны.

Что удивительно в этой уникальной работе – это демонстрация существенной роли открытого им гормона, названного «панкреином», не только в углеводном обмене, но и в обмене белков и липидов. Пройдёт более пятидесяти лет, прежде чем исследователи примут во внимание эти точные наблюдения.

Также, в данной фундаментальной работе он описывает все физиологические свойства гормона, а также его фармакодинамические характеристики, фармакологическую (доза-эффект) зависимость и продолжительность действия после его внутривенного введения.

Помимо этого, впервые упоминается терапевтическая гипогликемия, факт, подтвержденный в 1922 году Коллипом, который позже станет основным и самыми серьезным побочным эффектом лечения инсулином.

Глава 5.

Пролог 3: Патент Паулеску на панкреин.

ПАНКРЕИН и процесс его производства

«Я даю это название действующему началу, обнаруженному мною в экстракте поджелудочной железы» (См.: Paulescu: Recherche sur le role du pancreas dans I'asimilation nutritiv, in Archives Internationales de Physiologie, Liege, Vol. Висконсин, с. 85).

«Это вещество обладает замечательными свойствами, которые при введении в кровь животного, страдающего диабетом путём экстирпации поджелудочной железы, производит:

а) уменьшение или даже преходящее подавление гипергликемии и глюкозурии;

б) снижение содержания мочевины в крови и моче;

в) снижение содержания ацетона в крови и моче;

Чтобы максимально изолировать панкреин от других белков, я поступаю следующим образом:

Соблюдая тщательную антисептику, берётся небольшая порция свежей поджелудочной железы от недавно принесенного в жертву животного.

Железу хорошо измельчают в машине Broyeur-Latapie и стерилизуют в печи.

К этой смеси добавляется дистиллированная вода в десять раз больше её веса и, после интенсивного встряхивания, помещают в холодильник.

Через несколько часов (6-24 ч), измельченную поджелудочную железу фильтруют через стерильный двойной марлевый компресс для удаления объемистых твёрдых частей.

Мутный фильтрат имеет более или менее розовый цвет, и к нему добавляют чистую соляную кислоту – 10 частей на 1000, что приводит к обильному белковому осадку.

Серый осадок отделяют стерильным марлевым фильтром и, поскольку жидкость кислая,её нейтрализуют едким натрием.

Таким образом получается новый и обильный белковый осадок. Его отделяют с помощью бумаги Берцелиуса и стерилизуют.

Отфильтрованная жидкость чистая и прозрачная, но все же даёт белковую реакцию.

Наконец, объём этой жидкости уменьшают выпариванием при температуре, которая не должна превышать 50°C.

Чтобы панкреин можно было использовать для лечения диабета человека, его необходимо производить в больших количествах, что требует больших финансовых затрат.

Кроме того, при изготовлении препарата совершенно необходимо соблюдать строгие меры антисептики.

При этом необходимо тщательно соблюдать все физико-химические требования процесса особенно чтобы температура жидкости не превышала 50°C.

Если эти разнообразные шаги не соблюдаются очень строго, лекарство может стать либо очагом инфекции, что приведёт к осложнениям, либо потеряет свой физиологический эффект.

Чтобы обеспечить выполнение этих строгих условий приготовления, а также чтобы сохранить научный стандарт продукта, я счел необходимым подать заявку на патент.

Я заявляю об изобретении органического продукта поджелудочной железы, который при введении в кровь вызывает уменьшение или даже временное подавление симптомов диабета.

Профессор Н. К. Паулеску».

Глава 6.

Пролог 4

Вплоть до смерти Беста в 1978 году канадская историография представила «официальную» версию открытия инсулина, которая, была ошибочна, но удобна как для канадского эго, так и для спокойствия последнего выжившего после драматических событий 1921-1923 г.г. В 1941 году Коллип, самый заслуженный и рассудительный член группы Торонто сказал, что:

«Правду об открытии инсулина можно найти в научных публикациях и она может всплыть только после того, как мы все уйдем в мир иной».

Это заявление было пророческим. После Шогюпа, сделавшего очень робкие попытки восстановить правду о работе канадцев, в 1982 году Майкл Блисс пролил свет на то, от чего мы ожидали не менее значимых событий, чем имевшие место в Торонто в 1921-1923 г.г.».

Умышленно, но совершенно необоснованно, М. Блисс включает в открытие инсулина как экспериментальный период, демонстрирующий присутствие в поджелудочной железе противодиабетического гормона

(с точки зрения канадцев), так и этап его клинического применения у человека. Коллип, наиболее уважаемый Блиссом исследователь, в письме от 8 января 1922 г. проводит четкое различие между этими двумя событиями. В отношении экстракта поджелудочной железы он заявил, что, даже если это неприменимо к человеку, «по крайней мере, целое вехо было добавлено в область познания углеводного обмена». Таким образом, он считал фундаментальные исследования, демонстрирующие наличие нового гормона, более важными, чем его клиническое применение. В остальном Коллип совершенно честно сказал, что его деятельность по очистке экстракта носит чисто технический характер и не выходит за рамки способностей любого хорошего биохимика. Особенностью клинического применения инсулина было присутствие политических и финансовых интересов. Это объясняет ожесточенную борьбу за присвоение великого медицинского открытия, имеющего как научное, так и практическое значение.

Роли канадских действующих лиц и порядок их появления на сцене (Бантинг, Маклоуд, Бест и Коллип) были сложными и запутанными. После первого представления своих данных, полученных в 1921 году, 25 декабря в New Heaven, Бантинг понял, что применение их неочищенного экстракта должно осуществиться как можно скорее. Мы не знаем, как он получил право использовать этот экстракт у человека. Известно только то, что в начале 1922 года было оказано большое давление по использованию для применения лечения их неочищенного экстракта поджелудочной железы, полученный Бестом для лечения Леонарда Томпсона, молодого больного диабетом. Любопытно, что Маклеод согласился, вероятно, предвидя провал этой попытки. Действительно, 11 января после первых инъекций, сделанных их экстрактом, ночью образовался абсцесс, что привело к запрету на дальнейшее его использование. Бантингу было ясно, что события развиваются не в их пользу. Тогда он был на грани ухода из канадской команды, так как его роль почти закончилась. Его эксперименты 1921 года не увенчались успехом, а их экстракт был неприменим в клинике.

Тем не менее летом 1922 г. ситуация у канадцев внезапно изменилась в пользу Бантинга, хотя он и не участвовал в клиническом применении экстракта у человека. Обстоятельства, приведшие к этому неожиданному изменению, мы обсудим позже. Тем не менее, некоторые вещи заслуживают упоминания.

Приходится признать, что без идеи Бантинга (хотя она впоследствии оказалась ошибочной) проблема экстракта поджелудочной железы не была бы поставлена на рассмотрение в 1921 г. в Торонто. И это несмотря на сомнительную научную подготовку и поведение автора.

Мы должны признать, что даже с помощью Маклеода Бантинг и Бест никогда не произвели бы экстракта для человека. Этот успех полностью принадлежит Коллипу, который был включен в команду именно для его очистки. «Мозгом» канадской команды был европеец Маклеод, который, основываясь на своем научном опыте и благодаря формированию рабочей группы, сделал возможным введение экстракта поджелудочной железы человеку 22 января 1922 года. Разворотливость Коллипа и решимость Маклеода – все это было в значительной степени связано с постоянным давлением, оказываемым Бантингом, ошибочно полагавшим, что очистка экстракта была второстепенным делом.

Бест был невинным и дезориентированным свидетелем, случайно оказавшимся в водовороте событий между 1921 и 1923 годами. Он остался бы полностью проигнорированным, если бы не битва между Бантингом и Маклеодом. Поскольку ему суждено было пережить других, он тайно отомстил всем членам канадской группы в ходе своих многочисленных выступлений, особенно после 1965 года, когда остался единственным наследником этого открытия.

В 1967 г., после переписки с проф. Павелом, Бест потерял последний шанс реабилитировать научный престиж группы из Торонто, когда он смог бы представить чёткое и официальное объяснение «неправильного цитирования» работы Паулеску в их первой статье от февраля 1922 г. К его великому стыду, ему не хватило мужества сделать это. Шанс изменить приговор с «умышленного убийства» на «непреднамеренное» был упущен навсегда.

На самом деле история этого открытия и этап его внедрения в практику настолько просты и ясны, что остаётся место только для одной версии: инсулин был открыт Паулеску в 1921 г., а внедрен в клиническую практику канадской группой во главе с Маклеодом благодаря экстракту, очищенному Коллипом. Задержка с принятием этой простой истины связана с отсутствием научной этики и морали у заинтересованных научных учреждений, а также с национальными и международными интересами.

Намерение сохранить несколько измененный статус-кво (приписывание Паулеску в канадскую команду) обязывает нас расширить обсуждение этого научного мошенничества, а также выполнения большого требования, высказанного незадолго до смерти Паулеску:

«*Я требую и поэтому настаиваю на создании беспристрастного международного трибунала при расследовании научного мошенничества, аналогичного тому, который существует для расследования литературного плагиата*».

ЧАСТЬ ВТОРАЯ
ПРЕЛЮДИЯ К ОТКРЫТИЮ ИНСУЛИНА

Глава 7.

Обзор доинсулинового периода

В современной историографии диабетологии, долго обсуждаемой многими авторами [4, 9, 11, 31, 43, 46, 47, 50-52, 59, 60-64, 66, 74-76, 83-87, 92-96, 99-104, 112-116, 159-169, 172, 173 175, 176-179, 187, 191, 192, 198], чётко можем различить четыре периода:

Первый рассматривается как «физиологический этап», отмеченный личностью **Клода Бернара**, в котором акцент был поставлен на расшифровке промежуточных физиологических механизмов, регулирующих обмен веществ, в частности углеводов. Вплоть до 1921 года, к примеру, Маклеод не смог оторваться от чисто физиологической интерпретации диабета, которую ввёл Клод-Бернар, и в которой главная роль отводилась печени и нервной системе. Многие представители французской и немецкой, в частности, школы надолго останутся заложниками этой концепции [9, 14,27)

Вторым этапом было установление связи между диабетом и поджелудочной железой. В качестве его первого шага принято считать описание Лангергансом поджелудочных «островков», состоящие из панкреатических клеток и различающиеся по структуре от ацинозной ткани. Ввиду того, что он не провёл никакой возможной связи между этими структурными образованиями с диабетом нельзя говорить о большом существенном вкладе данного автора в этом открытии. Определенная заслуга здесь принадлежит французским исследователям, Лагесу из Лиона и Гедону из Монтпелье. Тем не менее, наиболее важный вклад на этом этапе внёс французский врач и патолог, прославленный **Этьен Лансеро**. Он первым ввёл понятие «панкреатический диабет», заслуга, несправедливо причисленная фон Мерингу и Минковскому, которые только через 10 лет после Лансеро, действительно, экспериментально демонстрируют взаимосвязь диабета с поджелудочной железой, причем делают это они блестяще, подтверждая лишний раз идеи не только Лансеро и Паулеску, но и других авторов, хотя и не столь сильными аргументами в пользу последних (54, 55, 58, 77.78, 79, 81.98].

Третьим этапом было, по сути дела, само открытие инсулина. Аргументы более или менее состоятельные в пользу присутствия в поджелудочной железе антидиабетического гормона были привнесены рядом авторов: Соболев,Зельцер, Глей, Гедон, Скотт, Мюрлин, Кляйнер и др. [53, 54, 55, 58, 70-73, 105-111, 188-190, 200-202].Но самую яркую страницу в этом открытии вписал румынский физиолог Н. Паулеску, доказавший на базе многолетних исследований существование антидиабетического гормона поджелудочного происхождения (назвал он

его Панкреином) [120-158]. Хотя попыток обходить эту истину было немало, в силу разного рода обстоятельств, приоритет Паулеску неоспорим. В результате серии экспериментов, проведенных мастерски и виртуозно, почти на год раньше Бантинга и Беста, он опубликовал в одной из монографий по физиологии [139] и в двух широко распространенных международных журналах [140-144) данные, доказывающие наличие эндокринной секреции у поджелудочной железы, рассматриваемая им, уже тогда, как «ключом к лечению диабета». [139].

Четвёртый – этап клинического применения экстракта, содержащего антидиабетический гормон, очищенный в лаборатории Коллипа в университете Торонто [31-37], был отмечен первой клинической аппробацией Бантингом, в феврале 1922, под руководством Маклеода и при поддержке Беста [21]. После 100 лет с момента открытия, а затем и быстрого его терапевтического внедрения, сегодня мы все ещё находимся на этом этапе исследования заболеваний, включенных в «диабетический синдром». Более 500 миллионов диабетиков, существующие по некоторым оценкам в настоящее время в мире, ждут этого момента. Лично я верю в то, что ожидания будут долгими, а появление новых радикальных терапевтических средств, сложными.

Эпохальное открытие 1921 года, равно, как и первое применение в качестве терапевтического средства «поджелудочного экстракта Коллипа» в феврале 1922 года были часто восприняты как «изоляция» инсулина, что не соответствует действительности. Оба исследователя Паулеску и Коллип, получили поджелудочный экстракт, изначально в виде жидкости, а потом и в виде порошка. Вводимые подопытным животным или больным сахарным диабетом они смогли устранить клинические и биохимические признаки болезни. Что содержал этот препарат они, естественно, не могли знать. И только в 1926 году [1], Джон Джейкоб Абель (1857-1939) успешно кристаллизовал поджелудочный экстракт, (можно было говорить о «изоляции» инсулина, хотя и тогда, поджелудочный экстракт, полученный содержал многочисленные белковые молекулы, гормонального или иного характера). Лишь после 1953 года, когда Сенгер [182, 183] определяет структуру инсулина, с его двумя цепями, можно сказать, что был получен «изолированный» инсулин. Действительно, он был первой молекулой белка, на которой можно было определить структуру аминокислот, что представляло в то время большой прорыв. Наконец, в 1960 году, С. Берсону и Р. Ялоу [15] удаётся первый радиоиммуноанализ инсулина, открывая тем самым новые горизонты в понимании «загадочной болезни».

Если внимательно посмотреть на этот короткий исторический период, то можно легко заметить, что первые три этапа были проведены почти исключительно в Европе. Даже после первой мировой войны Париж, Берлин и Лондон продолжали доминировать сцену медицинских наук. Интересно отметить, что первая Нобелевская премия по медицине попала в США благодоря европейцу Алексису Каррелу в 1912 году, (в области сосудистой хирургии), а следующую получат Бантинг и Маклеод для Канады в обход Паулеску в 1923 году. И только после 1933 года США становятся благодатной почвой для медицинских исследований. Это связано, во-первых, с катастрофическими последствиями двух мировых войн для Европы. Хотя США также были активными участниками этих трагических событий, но они не были прямо затронуты воздействиями самой разрушительной из всех войн в истории человечества, протянувшейся от Атлантики до Урала. Можно даже сказать, что для США, две мировые войны предоставили широкие возможности экономического и финансового роста.

Как я уже неоднократно и в других своих выступлениях отмечал, Н. Паулеску является для румынской медицины такой же величиной как И.И. Мечников или И.П. Павлов для русской медицинской мысли. Прославленный румынский ученый является одной из исключительных фигур этой нации, судьбу которой он как бы повторил. К великому сожалению, его личная судьба во многом трагична, поскольку и при жизни и спустя полвека после смерти, его блестящая творческая деятельность была либо не в полной мере оценена, либо грубо опровергнута и только изредка частично признана, не без нотки иронии, и то, только поверхностно, а не по существу. Таким образом, он «посмертно» только в 1991 году, стал членом Румынской Академии Наук. Такое странное отношение к великому ученому обьяснется не столько научными воззрениями, сколько политической оценкой его гражданских позиций и убеждений. Пламенный патриот своей Родины и своего народа, в сложный период времени между двумя мировыми войнами, он порой яро, беспощядно и мужественно защищал интересы и права своей нации и делал это открыто без ухищрений, как это принято в большой политике. Поэтому, непризнание его заслуг пришло не из научных кругов, а из политически-коньюнктурной среды и это продолжалось долго и после его смерти и к великому сожалению продолжается и по сей день.

Главной особенностью научного наследия Паулеску является необьяснимое противостояние определённых кругов по отношению к его жизни и деятельности. Ещё в 1906 году, в Париже вышел 2-й том монументальной работы «Трактат медицины Лансеро-Паулеску» (первый появился в 1903 году), а затем в 1912 году – том III и, наконец,

в 1930 году последний IV. Это первый медицинский синтез, по сути, целая энциклопедия, обьядиняющая около 4000 страниц, выполненное румынским учёным на французском языке. Нет ни одной медицинской дисциплины, которая не нашла бы отражение в этой работе в виде самых передовых идей того времени, интегрированные в авангарде медицинских наук, представленные известной французской школой Лансеро. Эта работа широко распространённая во Франции, осталась, практически неизвестна, у нас в Румынии, может быть, и потому, что она никогда не была переведена на румынский язык.

Такую же участь имел и второй, исключительный по своей значимости труд, под названием «Трактат о клинической физиологии», написаный тоже на французском. Все три тома опубликованые в период между 1919 и 1921 гг., распространялись через парижского издателя Vigot, также обьемом почти в 2000 страниц. Это, по сути, патофизиологическая интерпретация болезней, рассматриваемых как «отклонения физиологических явлений» – концепция, ранее выдвинутая основателем физиологии Клодом Бернаром (1813-1878). Но и эта исключительная по своей значимости работа осталась неизвестна у нас в Румынии.

Ну, и, в конце концов, судьба распорядилась так, что наиболее ценный вклад в области диабетологии (открытие инсулина), эндокринологии (изучение гипофиза, щитовидной железы и надпочечников) и физиологии (функция сердечно-сосудистой системы, печени и почек) опять-таки были опубликованы во французских журналах, и они остались почти неизвестны румынской аудитории.

Мы сталкиваемся здесь с самой трагической особенностью румынской культуры XX столетия: признание её за рубежом, в сочетании с отчаянными попытками местной политической власти прятать её от отечественного потребителя культурных и научных ценностей. Таким образом, только после свержения авторитарной диктатуры в 1989 году, румыны с удивлением узнали, что Эмиль Чоран, Мирча Элиаде, Эуджен Ионеско, Джордже Ускэтеску были звездами первой величины в европейской культуре прошлого столетия.

К сожалению, если литературные или философские произведения имеют вневременное значение, научные труды быстро теряют свою актуальность, оставляя после себя только исторические ссылки в той или иной области естествознания. Паулеску внёс большой вклад во многих областях медицинской науки, но среди них, открытие инсулина (1921) и транстемпоральная техника гипофизэктомии (1909) были и остаются наиболее часто цитируемыми в международной библиографии в области медицины. Даже если учесть только эти ссылки, они дают полное право рассматривать личность его как одну из

самых ярких фигур медицинской науки первой половины прошлого столетия.

В настоящее время, хотя мы все ещё далеки от признания и восстановления справедливости по отношению к этому великому учёному, которые он сполна заслужил, все-таки, его имя и вклад в открытие инсулина достаточно хорошо известны. Главная заслуга здесь принадлежит профессору Иоану Павел (1897-1992) с его двумя монографиями, посвящённые этой теме и д-ру К. Анджелеску, который опубликовал в 1986 году статью о его жизни и работе. Любопытно, что ни одна из работ посвященные ему не была опубликована (как ни странно) после 1989 года.

Одно из самых неудобных и неловких ощущений мы испытываем каждый раз, когда вспоминаем, что начало признания неоспоримых заслуг румынского ученого в открытии инсулина исходит не из Румынии, а из далекой Северной Шотландии, где Йен Мюррей (1899-1974) впервые предпринял попытку восстановления справедливости в этом деликатном, спорном и непростом вопросе. [112-114]. По случаю полувекогого юбилея великого открытия, Мюррей беспристрастно и обьективно, как и подобает настоящему ученому, написал очерк, в котором подробно и чётко констатирует и доказывает, что ещё до Бантинга и Беста Паулеску в деталях описал физиологические эффекты антидиабетического гормона поджелудочной железы, тем самым оставляя за собой полное и неоспоримое право первооткрывателя. Вся борьба за утверждение этой истины отражается подробно в статьях, опубликованных профессором И. Павел [160-169], который включился быстро в эту работу, чтобы пролить свет на историческую правду об эпохальном открытии, спасшее миллионы жизней на Земле.

С присущей ему скромностью и добропорядочностью, доктор Анджелеску (1910-1990) предоставил очень ценный архивный материал в самых тонких деталях, отражающих жизнь и деятельность великого ученного, проливая тем самым свет на малоизвестные эпизоды, важные для обьективной оценки его трудов. Этот человек сохранил библиотеку, доставшуюся ему от Паулеску. Трагический случай унёс его из жизни в 1990 году именно тогда, когда мы в длинные наши встречи думали, как увековечить память Великого Мастера с кафедры физиологии Бухарестского Университета, которому Анджелеску приходился ещё и племянником по материнской линии. Я искренне сожалею, что историки от медицины слишком поверхностно и легкомысленно отнеслись к наследию неординарного учёного. В конечном счёте, настоящая работа ставит перед собой задачу дополнить «дело Паулеску» доказательствами беспристрастными и неоспоримыми в пользу его приоритета в открытии, в котором причастны, в той или иной степени, многие исследователи того

времени. Здесь найдутся, в переводе с французского, очень ценные материалы из его работ, раннее не известные широкой публике. Если даже многие из них увидят свет спустя сто лет, мы придерживаемся принципа – лучше позже, чем никогда. Более того, мы глубоко убеждены, что молодые исследователи станут продолжателями в этой борьбе за восстановление исторической правды.

И, как свет в конце тоннеля, в моей душе таится маленькое пламя негаснущей надежды, что французские коллеги будут нашими союзниками в этой борьбе после того, как узнают, что Паулеску является ярким представителем школы Этьена Лансеро, которая первая выдвинула современные концепции возникновения диабета и обосновало новое видение о нём, как о гетерогенной болезни. Он впервые описал «*панкреатический диабет*» названный им «худой диабет» (нынешний дибет 1 типа).

Хочется подчеркнуть, что представленная работа касается только одной из многогранных сторон деятельности учёного – именно та, которая принесла ему мировую, пока ещё не всеми признанную славу. Эндокринологи, патофизиологи и физиологи призваны пролить свет на то огромное научное наследие, которое оставил нам Паулеску и в котором открытие инсулина занимает главенствующую позицию. В самом деле, без преувеличения, можно это событие назвать важнейшим открытием XX века не только из-за участия данного гормона во всех основных обменных процессах, от которых зависит жизнь человека, но и потому что его терапевтическое применение за последние 100 с лишним лет, помогло более 100 миллионам диабетиков выжить и продлить свою жизнь.

Мало из всех ныне известных гормонов имеют такой широкий спектр физиологических воздействий как инсулин. В прединсулиновую эру инсулинзависимые больные умирали довольно быстро, после достижения ими неописуемого физиологического истощения. Живые скелеты – так называли их – видимо представляли собой ужасную картину, перед которой врачи были совершенно беспомощными. Этим и обьясняется тот факт, что первые успехи инсулинотерапии считались настоящим чудом, а сам гормон был назван «эликсиром жизни». Открытие антибиотиков – другое величайшее событие века, также спасло много миллионов жизней от верной смерти, но в отличие от диабетиков инсулинзависимых, которые были обречены в отсутствие лечения на верную смерть, инфекционные больные в определенных случаях выживали нередко сами по себе, благодоря собственному иммунитету.

И это не единственный довод, который ставит инсулин в один ряд с самыми жизненноважными препаратами. Исследование инсулина непрестанно на протяжении десятилетий находилось в центре

внимания ведущих учёных мира. Так, в 1955 году Сангер описывает фрагмент аминокислоты инсулина, и это было первое структуральное описание белка. Впоследствии молекулярная генетика смогла указать локус гена этого гормона на 11 хромосоме. Это позволило методом генной инжинерии производить инсулин в неограниченных количествах, вводя его в *Escherichia coli*. Так, стало возможным получение «человеческого инсулина», который успешно замещает старые инсулины – свинной и говяжий. Можно смело утверждать, что с этим открытием учёные расшифровали одну из великих тайн природы – это своего рода краеугольный камень в истории медицины. Вот почему канадцы, технически более оснащенные, боролись на протяжении более 100 лет, чтобы доказать своё превосходство в этом важнейшем открытии, что является чистейшей воды обман, то что чётко следует из представленных нами существующих документальных доказательств.

Общеизвестно, что после присуждения Нобелевской премии в 1923 году Бантингу и Маклоуду, между всеми четырьмя членами канадской группы возникли распри, за которыми последовала настоящая война за присвоение и признание личных заслуг в отрытии. После их ухода из жизни, в 1982 году, Блисс нашёл в себе мужество детально описать эту непримиримую борьбу в своей работе «The Descovery of insulin», в которой Паулеску преднамеренно оставили в тени. В связи с этим, даже возникла идея создания фильма под названием «Enough Glory for All» («Достаточно славы для всех»).

Если смотреть обьективно, то, в самом деле, история инсулина содержит много фактов и доказательств для того, чтобы чествовать многих исследователей. Среди них Паулеску должен нессомненно находиться в голове колонны. Именно он является истинным первопроходцем в этом открытии– и это не подлежит никаких сомнений. Если говорить о внедрении его в терапевтическую практику, то здесь иерархический список предстанет примерно в таком виде – Коллип, Бантинг, Маклоуд, Коувес, Уалден, Бест и возможно ещё и другие.

Пришло время, чтобы хотя бы у нас в Румынии, стране которой он посвятил с достоинством всю свою научную жизнь и карьеру и служил верой и правдой, нашлось место в научном Пантеоне. Надо полагать, что настоящее признание и переоценка заслуг великого учёного находится тольке в начале пути. Предстоит довольно нелегкая, но благородная работа в деле восстановления исторической правды и признания заслуг Великого и Скромного мастера.

Глава 8.

Клод Бернар (1813–1878)

До Первой мировой войны, французская медицинская школа была, пожалуй, самой продвинутой из всех научных сообществ того времени, благодоря тому духу которого Клод Бернар своим гением влил в медицинскую мысль и благодоря исключительности клинического мышления присущая латинским народам. Монументальная работа «Введение в экспериментальную медицину», написанная в 1865 году, принесла ему заслуженную славу, отмечая вступление в новую эру медицины. Это исходная точка в возникновении современной медицинской эпохи.

Справедливости ради надо сказать, что Клод Бернар был глубоко увлечён углеводным обменом, будучи первым, который выделил в печени гликоген и отметил его роль в гликемическом гомеостазе. Его концепции с позиций чисто физиологических указывают на исключительную роль печени и ЦНС в развитии сахарного диабета, вследствие известного опыта с проколом 4 желудочка, вызвавший глюкозурию.

Ещё в далеком 1855 году, он вводит понятие «внутренней секреции», устанавливает нормальный уровень сахара в крови и, следовательно, понятие гипергликемии и «порога» для глюкозурии, оценив его для уровня глюкозы крови в пределах, 1,70-1,80 мг/дл. Несмотря на значительный вклад в развитии физиологии и, в частности, касательно гликемической гомеостазии, знаменитый французский ученый не имел прямых исследований в изучение диабета и тем более, его лечения. Кроме того, после инъекции парафином протоков поджелудочной железы, из-за чего возникала полная атрофия этого органа, Клод Бернар отмечал отсутствие диабета. Это набдюдение, не очень удачное для такого великого авторитета отвлекла его внимание от поджелудочной железы, отдавая предпочтение печени и нервной системе. Факт сам по себе оказал отрицательное влияние на судьбу дальнейших исследований для будущей диабетологии, так как он отвлёк внимание большинства исследователей от взаимоотношения диабета с панкреасом, тем более что в то время функция поджелудочной железы была мало изучена. Нейрососудистая теория диабета, возникшая в результате знаменитого «диабетического прокола», заняла умы многих учёных того времени. Она была поддержана во Франции Жюльем Тиролоа (1861-1932) и в Германии Эдуардом Пфлюгерем (1829-1910). И только Лансеро проявил огромное мужество в своём непоколебимом мнении о панкреатическом происхождение диабета, идея, унаследованная впоследствии Паулеску

– его ученика и верного последователя, который в 1912 году, в 3-м томе Трактата о медицине на странице 927 пишет: «Для Пфлюгера диабет у животных представляет собой некий рефлекторный невроз». Тем самым, он косвенно поддерживает Минковского который, на основе своих экспериментальных данных подтверждает теорию «диабета поджелудочного». Следует отметить, что, как это иногда бывает в битве между двумя сильными личностями, Пфлюгер продолжал до конца своей жизни отвергать Минковского, несмотря на большее количество фактов в пользу роли поджелудочной железы в этиологии диабета, возникшего у молодых. Как курьез, и Пфлюгер и Лансеро родились и умерли в один и тот же год (1829 и 1910).

Глава 9.

Пауль Лангерганс (1847-1888)

Исследователь, который обнаружил «панкреатические островки» и которые впоследствие унаследуют его имя, родился в Берлине и умер на Мадейре, в 1869 г., когда ему было всего 41 год; он опубликовал докторскую диссертацию на тему "Вклад в микроскопической анатомии поджелудочной железы», [82] объявленной для публичной защиты 18 февраля 1869 года. Будучи студентом, а затем и другом Рудольфа Вирхова – великого немецкого патолога, рано скончавшегося, в связи с туберкулезом легких, Лангерганс останется в истории медицины, благодаря описанию клеток, носящих его имя, но особенно обнаружением в ткани поджелудочной железы, доселе неизвестного типа клеток, распределенных среди железистой ткани и не сообщающиеся с секреторными протоками. Он описал их как структуры, состоящие в небольших группах или «островков». Описанием данных клеток звучит так примерно: «При увеличении эти пятна выглядят как образования 0,12-0,24 мм в диаметре, распределенные в паренхиме правильно, легко обнаруженные в свежих препаратах или при обработке йодированной сывороткой».

Диссертация посвящена «Профессору Вирхову, с восхищением и благодарностью», а тема была выбрана именно Вирховым.

Следует отметить, однако, что текст из 32 страниц диссертации Лангерганса был оценен скромно, из-за отсутствия иллюстраций, и потому не произвёл впечатления на ученых того времени. Описание островковых клеток была представлена в виде простого наблюдения, без особого значения. Это объясняет почему, даже Вирхов, никогда не возвращался к этой тематике. Кроме того, «священный монстр» медицины начала этого века, в своей знаменитой работе под названием «Клеточная патология», даже не упомянул о диабете как о заболевании.

Почти 25 лет о Лангергансе говорили очень мало, хотя были сделаны ссылки на структурную неоднородность поджелудочной железы. Например, Винченцо Диамар 1899 (1872-1960) описывает в островках, два типа клеток, Уильям А. Лэйн (1856 - 1943) будет называть их как клетки α и β, в зависимости от растворимости их гранул.

Это ещё один парадокс, что Лангерганс, который никогда не имел отношение к изучению диабета остаётся одной из вершин в бурной истории изучения этого заболевания. Интерес к данным исследованиям пробудится в 1869 году благодоря французскому исследователю Эдуарду Лагессу (1861-1927), который в 1894 году предположил, что они могут быть местом эндокринной панкреатической секреции, называя их «островками Лангерганса» [77]. Действительно эти исследователи отметили, что атрофия ацинарных клеток, после перевязки экскреторного панкреатического протока не сопровождается развитием сахарного диабета, потому что «островки Лангерганса» оставались нетронутыми и было высказано предположение о их роли в развитии диабета. В 1893 году, предвещались клинические фундаментальные наблюдения Лансеро, сделанные в 1877 году [79] и 1883 [8] и где он продемонстрировал на основании клинических набдюдений, несомненную связь между панкреасом и одной из форм диабета. Но к этому мы ещё вернемся. Хотелось бы упомянуть здесь только то, что предположение об отношении диабет – островки Лангерганса, сделанное Лагуессом, было предвещено Лансеро. Таким образом, ещё с 1893 года предполагалось, что «островки Лангерганса» выделяют вещество очень важное для углеводного обмена. Отметим, что на тот момент, существовало понятие внутренней секреции, введенное в медицине Клодом Бернардом, когда не было ещё понятия гормон. Этот термин ввёл только в 1902 году, Эрнест Генри Старлинг (1866-1927).

И последняя ремарка- перед тем, как расстаться с Лангергансом. Судьба распорядилось таким образом, чтобы Мейер в 1909 году [44, 45], и независимо от него, сэр Шерпей Шафер (1850-1935), предложили в 1916 году [186], назвать предполагаемую эндокринную секрецию поджелудочной железы, инсулином (латинское название слова, обозначающее остров), так что, наконец, предложение Маклеода в 1922 году, оставить это название, так и осталось навсегда в истории, несмотря на то, что в 1921 году, Паулеску называет его панкреином, а через год Бантинг и Бест назовут его ислетином. На этот раз Высший Разум распорядился так, чтобы отдать должное Лангергансу, связывая его имя с этим величайшим открытием, которое спасло больше жизней, чем отняли последние две мировые войны вместе взятые во много раз.

История открытия, сделанного Лангергансом, подчёркивает следующее: оно является окончательным и непреложным фактом. После этого, последующие наблюдения, ремарки и комментарии являются не более чем подтверждением этого самого факта. Лагессу никогда не пришло в голову присвоить себе открытие о возможной эндокринной секреции поджелудочной железы. Он только высказал предположение о том, что местом образования данного вещества могут быть островки открытые Лангергансом. Я говорю об этом потому, что в дальнейшем, Паулеску обнаружит эндокринную секрецию поджелудочной железы, подтвердив это экспериментально,и только вскоре после этого Коллип, Бантинг и Бест присвоят себе великое открытие.

Глава 10.

Этьен Лансеро (1829–1910)

В области диабетологии, до Лансеро, Бушар (1806-1886) был первым, кто подозревал поджелудочную железу в возникновении диабета [23]. Его клинические наблюдения над этой загадочной болезнью и его диетические рекомендации являются значительным вкладом в этой области, и описаны в книге «О глюкозурии и о сахарном диабете», опубликованной в 1875 году. В одной из записок Паулеску говорится: «Бушар в 1846 году, предложил идею, что повреждение поджелудочной железы должно играть важную роль в возникновении глюкозурии опираясь на ошибочном мнении, что эта железа внешнесекреторная выполняет основную функцию в пищеварении».

Тот, кто мог бы доказать, (и, несомненно, он это виртуозно сделал) связь между поджелудочной железой и диабетом был великий французский врач Этьен Лансеро [79-81]. Личность непревзойденная, незаслуженно забытый своими соотечественниками, будет упомянут с благоговением и восторгом на его похоронах, тем кто был и остался верным учеником и продолжателем идей и начинаний, ближайшим другом и соратником, будущий первооткрыватель инсулина, румынский физиолог Н. Паулеску (1869-1931).

Когда пишется история современный диабетологии и обсуждаются этапы установления отношений между поджелудочной железой и диабетом принято почти всегда повторять одну и ту же ошибку - открытие инсулина ставится в заслугу фон Мерингу и Минковскому. Нет ничего более ошибочного. Эти двое немецких ученых, безусловно видные деятели в диабетологии продемонстрировали экспериментально и подтвердили только то, что доказал с уверенностью на основании клинических наблюдений

Лансеро. Это утверждение он повторял неоднократно, к примеру, на странице 923 третьего тома «Трактата медицины» Лансеро-Паулеску [80], опубликованного в 1912 году, через 2 года после смерти автора, где четко и ясно написано:

«Лансеро в 1877, как я уже говорил, это первый, кто, опираясь на собственном материале и многих других, опубликованных разными авторами, признает причинно-следственную связь между диабетом и некоторыми серьёзными изменениями поджелудочной железы».

Возвращаясь к этой проблеме после многих других наблюдений в 1883 году, он определяет новый синдром, обсуждаемый здесь, и называемый сахарным диабетом.

Двенадцать лет после первого сообщения и спустя год после второго, на основе установленных клинических фактов Лансеро и ещё два физиолога, фон Меринг и Минковский, удаляют поджелудочную железу у собак и добиваются в эксперименте возникновения сахарного диабета, уже известного у человека.

Действительно, между 1877 и 1883 гг., Лансеро привносит неоспоримую ясность о тесной взаимосвязи между поражениями поджелудочной железы и некоторыми формами диабета, которое он назвал сахарный диабет, а позднее будет называться инсулинозависимый диабет или диабет 1 типа. В 1877 году [79], представляя два случая «худого диабета», «с быстрым течением» Лансеро обращает внимание на поджелудочное поражение, «орган, чаще подверженный атрофированию или, иначе говоря, полному разрушению». В продолжении автор добавляет: «учитывая особенности диабета в случаях поражения поджелудочнлой железы и беря во вниминие наблюдаемые изменения у животных с этими поражениями можно смело говорить о причинно-следственной связи между этими явлениями. Такая форма диабета отличается острым началом, выраженным похудением с полифагией и полидипсией, особым характером мочевых выделений и главное, молниеносным развитием».

Он также выступает в 1883 г. [81] с рядом уточнений, которые можно рассматривать в качестве первого четкого описания двух типов сахарного диабета известные в настоящее время как 1 и 2 тип:

«После этого изложения, кажется неуместным настаивать на существенные различия, которые отделяют эти два диабетических состояния и вы смогли убедится, что все по-другому: причины и патогенез, анатомические поражения, симптомы, развитие; диабет жирный – болезнь питания, а диабет худой – болезнь пищеварения».

Наконец, принципиальное различие между двумя формами заболевания обнародуется в 1888 году.

Таким образом, сахарный диабет, как он понимается сегодня, не является однозначной болезнью, это термин, обозначающий различные

потологические формы. Среди этих форм, есть одна, которая по своему внезапному началу и симптоматическим проявлениям усугубляется стремительным развитием и прежде всего, похудением что вызывается повреждением железы – это отдельный тип, которого мы называем худой диабет или панкреатический и он находит отражение в данной работе.

Кроме этого типа, существует другой, не менее значимый. Чаще, чем предыдущий, в основном он имеет наследственный характер, проявляется сначала в цветущем возрасте и, как правило, не сопровождается поджелудочными поражениями. Его симптомы гораздо менее очевидны, чем у худого диабета - эволюция идет медленно, на неопределенный срок. Это синдром, который сопровождает другие патологические состояния, и чаще всего хронические суставные проявления. Мы назвали этот тип диабета жирный или диабет конституциональный. «Lancereaux E. - Nouveaux faits de diabete sucre avec alteration du pancreas. Bull Acad.Med. Communications faite en séance du 8 mai 1888...».

Морганьи, основатель современной патологии, ссылался в 1761 году на диабет как на болезнь с неизвестной локализацией («morbus in sede incerta locus»). Лансеро был первым, кто указал точно причинное место возникновения этой болезни, которую он и назвал панкреатическим диабетом. Термин, введённый Лансеро, найдет широкое применение, особенно после классической демонстрации фон Меринга и Минковского, который по непонятному совпадению будет использован Бантингом и Бестом как титульное название их первого сообщения в 1921 году. Но ещё до этого термин многократно использовался Паулеску, признающий авторское право Лансеро, который пролил свет в таком сложном и загадочном вопросе. [57, 83, 173, 184, 185, 187]

В одном из своих разговоров Лансеро рассказал Паулеску [139], что Клод Бернар, обсуждая с ним проблему диабета предлагал свои лаборатории для выяснения взаимоотношений диабет-панкреас, проекту которому, к сожалению, не дано было реализоваться, великий мэтр, скончавшись вскоре после выхода в печать работ Лансеро в 1877 году [79].

Перед тем как завершить эту главу нужно отметить заметку Шарля Руа Ксавиер Амозан и Луиса Ваийард (1850-1935), сделанную в 1884 году касательно различий между атрофией поджелудочной железы в целом, как следствие обтурации панкреатического протока, и отсутствием диабетических симптомов, тем самым подтверждая данные Клода Бернара. Это утверждение, поддержанное и Бароном в 1920 году [10], ляжет в основу подготовки первого экспериментального протокола, предложенного Бантингом в 1921 г. (он назвал это «мой большой

успех»), но от него он откажется вскоре после начала экспериментов предложенных Паулеску.

Глава 11.

Йозеф фон Меринг (1849–1908) и Оскар Минковский (1858–1931)

В 1889 году, фон Меринг и Минковский, опубликовали небольшую статью (всего лишь одну страницу), где они описывают следующий факт: полное удаление поджелудочной железы (технически довольно сложная процедура) приводит к клиническим симптомам (полиурия, полидипсия) и биохимическим изменениям (глюкозурия, гипергликемия) характерные для диабета у людей [97,98]. Таким образом, эти два немецких учёных, подтверждают в эксперименте вывод, сделанный Лансеро, и перенимают от него и название – «сахарный диабет». Идея принадлежит фон Мерингу, пытавшийся продемонстрировать роль поджелудочной железы в пищеварении липидов. При содействии фон Меринга, Миньковский осуществляет панкреатэктомию выполненной на собаке, и уже в отсутствии фон Меринга, случайно вынужденный уехать на время, выявляет полиурию и глюкозурию. Заинтригованный этими неожиданными заключениями Минковский выполняет два вмешательства, с теми же результатами, выявляя симптоматическую картину и биохимический профиль диабета. Маловероятно, что фон Меринг, в одиночку, без Минковского, отличного клинициста, смог бы правильно интерпретировать эти симптомы, тем более что у них была другая цель. Это ещё раз доказывает, что шанс благоприятствует только хорошо подготовленным и осведомлённым.

Эксперименты Фон Меринга и Минковского проводились в Страсбурге, в клинике профессора Наунина (1829-1925), одного из самых известных «диабетологов» того времени. Они, по правде, считаются авторами которые наиболее убедительно и окончательно доказали роль поджелудочной железы, помимо Соболева, в возникновении и развитии сахарного диабета.

Влияние опубликованных работ фон Меринга и Минковского в международном научном сообществе было огромным. Паулеску постоянно упоминает их вклад, представляя его, однако, правильно, только как подтверждение клинических и патологических результатов полученных Лансеро.

Вклад Минковского в установление связей диабет – поджелудочная железа распространился и на другие

экспериментальные модели. Так вскоре после этих опытов, он попытался устранить симптомы диабета путем добавлениея в рацион панкреоэктомизированных собак свежей поджелудочной железы, но без ощутимых результатов. В 1890 году,он получает сухой препарат из свежей железы и называет его Панкреатином. Такие же попытки будут предприняты и другими исследователями, в том числе и Паулеску, и тоже безрезультатно. По этой причине, позже, Минковский выделил экстракт при обработке физиологическим раствором, для подкожного введения, но также неудачно. Именно поэтому, в 1893 году, он откажется от данного направления в своих исследованиях. Решение было принято в связи с тем, что подкожное введение неизменно вызывало абсцессы - как свидетельство отсутствия стерильности продукта.

Более интересными были эксперименты с подкожной имплантацией у собак с диабетом фрагмента поджелудочной железы, отметив, при этом исчезновение симптомов болезни. Такие исследования были возобновлены в 1892 году Гедоном [58] во Франции. В 1898 году он смог сделать ясные выводы о роли эндокринной части поджелудочной железы, полагая, что она выделяет вещество, необходимое углеводному обмену. Паулеску хорошо знал эти работы, и будет использовать их строго логически в выявлении этиопатогенеза болезни. В Париже в 1898 году он был совершенно убеждён, что именно поджелудочная железа является первопричиной её происхождения. В этом же году по предложению французского физиолога Дастра, разрабатывается модель по «изолированию внутренней секреции поджелудочной железы». Эта цель будет достигнута только 20 лет спустя, но тем не меннее, именно Паулеску является первым учёным, который с самого начала имел ясное представление об этиопатогенезе сахарного диабета.

Другой вклад Гедона (вдохновленный работами Минковского) в установлении взаимосвязи поджелудочная железа-диабет в периоде между 1909 и 1913 г.г., было использование техники перекрестного кровообращения (парабиотической). Таким образом, связывая сосуды здоровой собаки с диабетической он смог обнаружить снижение глюкозурии у второй. При прерывании кросс-циркуляци симптомы вновь появляются у диабетического животного. Эти эксперименты подтвердили убеждённость в существовании циркулирующего вещества, скорее всего, выделяемой поджелудочной железой, способной повлиять на углеводный обмен. Как уже было показано, несомненно, заслуга принадлежит в этом плане Лагессу [77, 78]. Он с 1893 года последовательно поддерживал идею, что внутренняя секреция поджелудочной железы может происходить в «островках Лангерганса». В последующие годы, многие авторы, такие как Соболев

(1846-1919), Евгений Линдсей Опи (1873-1962), Антон Вейксельбаум (1845-1920), Джеймс Гомера Райт (1871-1928), Дитмар Финклер (1852 - 1912), Вильгельм Хейберг (1853-1920) и многие другие исследователи набдюдали изменения в «островках Лангерганса» у больных сахарным диабетом [46, 47].

Прежде чем завершить этот подраздел следует отметить, что фон Меринг и Минковский никогда не ссылались на «островках Лангерганса» может и потому, что даже Вирхов – величина непревзойденная в патанатомии, не обращал на них особого внимания.

Наконец, они отвергли ложное представление, берущее начало от самого Клода Бернара, согласно которому животное панкреоэктомизированное не может выжить,и также были первыми, которые заметили, что в начале, непосредственно после операции, собаки чувствовали себя относительно хорошо, перед тем как появлялись признаки сахарного диабета а после короткого времени наступала смерть. Их заслуга состоит и в том, что они улучшили технику хирургического удаления поджелудочной железы, органа, имеющего тесные связи с двенадцатиперстной кишкой и селезенкой. Даже чуть позже, после 1920 года, панкреатэктомия оставалась трудно преодолимой задачей для многих исследователей. Нужно подчеркнуть, что на первом этапе экспериментов Бантинг и Бест в 1921, терпели неудачи одно за другим из-за технических погрешностей и неспособностей, либо из-за неполного удаления панкреаса. Остаточные фрагменты железы, кажется, во многом объясняют «успеха» у их длительного выживания, в том числе знаменитой собаки Маржори [21]. Самое тщательное описание методики общей панкреатэктомии (чтобы вызвать экспериментальный диабет), находится в томе II Трактата о медицинской физиологии, написанным в 1920 [139]. Но об этом будет сказано чуть позже.

Между 1902 и 1914 годами, Георг Людвиг Зельцер [200-202] провёл серию интересных экспериментов, направленных на лечении диабета у людей. В самом деле, большинство из них были выполнены только на больных диабетом,многие из них находившиеся в запущенной стадии декомпенсации заболевания. Следует, однако, отметить, что у Зельцера не было четкой концепции развития даной болезни,а его эксперименты изначально были ошибочными или, в любом случае, они не были патофизиологически обоснованными. Зельцер начинает с наблюдения, сделанного в 1901 году Фердинандом Блюмом (1865-1959) на «диабете надпочечников», вызванного инъекцией адреналина. Отсюда он постулирует гипотезу о взаимном антагонизме адреналина и поджелудочной железой, а целью его экспериментов было получение антагониста адреналина, и он надеялся получить его из поджелудочного экстракта. В 1903 году, он проводит

первые опыты на кроликах с гипергликемией и глюкозурией путём введения адреналина, после чего глюкозурия исчезала. Мы не знаем в какой степени этот эффект был достигнут истощением адреналина. Тем не менее, объём этого экстракта был довольно значительным, и впоследствии Зельцер воспользовался поддержкой Берлинской компании Шеринг, при посредстве Макса Дорна (1874-1943).

Способ извлечения экстракта у Зельцера состоял из несколько последовательных этапов: алкогольная экстракция, осаждение белков с помощью перегонки и вакуумного испарения спиртового экстракта при низкой температуре. Эти результаты станут предметом патента, зарегистрированного в США под № 1027790, выданный 28 мая 1912 г на имя Зельцера. В нём, автор указывает несколько методов обработки поджелудочного экстракта, все основанные на идее, что первый этап состоит из «собственного» переваривания поджелудочной железы, при которой белковые соединения могут саморазрушаться. Очевидно, он ошибочно предпологал наличие противодиабетической субстанции небелковой природы. Тем не менее, экстракт, полученный им, должен был быть очень активным, но, к сожалению, его пробы содержали или различные концентрации инсулина или различное количество примесей. Покольку определения гликемии были редкими, эффективность экстракта оценивали путем определения глюкозы в моче, и то несистематически. Кроме того, данных, опубликованных Зельцером очень мало, и они несистематизированны.

Первые эксперименты на людях были сделаны в 1908 году, когда он показал, что этот экстракт якобы влияет на «снижение глюкозурии, устранение ацетона и уксусной кислоты без соблюдения антидиабетической диеты». Первый пациент, в глубокой коме и с обширной гангреной, отметил некоторое временое улучшение, связаное с введением экстракта поджелудочной железы, без очевидного биохимического подтверждения его последствий. Кроме того, через 5 дней, больной умер. Во втором случае, похоже что исход был более благоприятным. Зато в третьем, молодой диабетик, отвечает лихорадкой, интенсивным ознобом и рвотой. Но, несмотря на эти серьёзные побочные эффекты, Зельцер продолжает верить в эффективность своего продукта, названный «Акоматолом». Один из сотрудников Минковского Джозеф Форшбах вводит экстракт двум пациентам, у которых, однако, при снижении уровня сахара в крови и мочевой глюкозы, повысилась температура и появилось рвота, что привело к отказу от его дальнейшего использования. Ни Форшбах, ни Минковский и даже ни Зельцер, не смогли объяснить, возникшие серьезные побочные эффекты, отказавшись от дальнейших исследований, в общем-то, ценных и перспективных. Интересно отметить, что в феврале 1914 года, фирма Хоффман-Ля Роше,

использует 100 кг поджелудочной железы для получения экстракта, на то время самый эффективный и высокоочищенный. Но вводимый животным, он вызывает сильные, не замеченные до тех пор судороги, которые Зельцер интерпретирует как последствия «токсичности», из-за чего он отказывается в этот момент от любой деятельности в этой области.

Существует мнение, хотя это не доказано, что в связи с плохим знанием физиологии углеводного обмена, отсутствие рабочего протокола, логического и последовательного, и наконец, неверного истолкования уменьшения глюкозы (к сожалению, неконтролируемой), как часть «токсической реакции», исследователь чуть-чуть не дотянул до великого открытия поджелудочного антидиабетического гормона. К этому можно добавить и низкое качество его публикаций, которые, однако, будут использованы теми, кто перенял идею, в том числе Скотт, Пуалеску и Бантинг. Более того, когда канадцы предприняли шаги, чтобы запатентовать свой продукт, они были крайне удивлены тем, что задолго до них Зельцер имел такой патент. Другой патент на аналогичный продукт, был получен в апреле 1922 года Паулеску, о котором, якобы, не было ничего известно канадцам.

И последнее замечание: исследования Зельцера по поджелудочному экстракту, возможно, были прерваны первой мировой войной, событие приведшее к задержке и завершению исследований Паулеску достигшие в то время очень высокого уровня. В 1934 году Зельцер нашёл убежище в США гонимый нацистами, занялся практической медициной в Нью-Йорке, где он и скончался. Бест говорил, что Зельцер посетил после 1940 года Университет Торонто, пытаясь убедить всех в своём приоритете в открытии инсулина.

Эжен Глей (1857-1930) является одним из ведущих французских физиологов, заинтересованных в эндокринной ориентации экспериментальных работ по диабету [54, 55]. Он являлся, рядом с Паулеску и Гедоном (чтобы назвать только тех, кто участвовал в расшифровке тайн диабета), членом редакции журнала «Международные физиологические архивы» в Льеже, где появится в 1921 году работа Паулеску об открытии инсулина.

Интересс Глея к диабету был вызван работами Лансеро, подтверждаемые впоследствии экспериментальными демонстрациями фон Меринга и Минковского о взаимосвязи диабета с поджелудочной железой. Предположение Лагуесса о том, что «островки Лангерганса» являются местом внутренней секреции в поджелудочной железе усилили его убеждения о присутствии там антидиабетического вещества. В 1891-1892гг, Глей выполняет ряд панкреатэктомий и выделяет поджелудочный экстракт, который уменьшает значительно гликемию и глюкозурию, повторяя их в 1902 г с тем же успехом. Его

экстракт, полученный путем перевязки протока поджелудочной железы и разрушением ацинозной ткани, вводили внутривенно и предпологали, что эта железа выделяет антидиабетическое вещество.

По неизвестным причинам, Глей представляет в Парижское Биологическое Общество 20 января 1905 года работу «О внутренней секреции панкреаса и его терапевтического использования», обнародованая только 22 декабря 1922, то есть спустя год после открытия Паулеску и за год до его клинического применения. Впоследствии Глей ознакомится с работами Гедона в 1911 году, который используя сыворотку, полученную из воротной вены нормального животного, добился уменьшения глюкозурии у животных, укрепляя, тем самым, свои убеждения о наличии в поджелудочной железе внутренней секреции, а прерывание своих экспериментов в 1905 году, обьясняется отсутствием финансовых средств. В то же самое время с гораздо меньшими ресурсами Паулеску пришёл к своему открытию, физиологически обосновывая ее на твердой научной основе.

Эпизод Глея останется в истории диабетологии как единичный и необьяснимый факт. По крайней мере, данные, представленные им в 1905 году, были бы недостаточны, чтобы поддерживать "открытие внутренней секреции поджелудочной железы". Отсутствие настойчивости и определённого опыта перед трудностями в ранних исследованиях, кажется, были основными особенностями исследований того периода. Трудности были связаны либо с невозможностью получения стерильных экстрактов, либо с несовершенством методов удаления негормональных белковых веществ, независимо от того была ли это полная железа или же только её инкреторная часть. Побочные эффекты, очень разные как формы проявления, доходящие иногда до тяжёлых токсических, были главными причинами отказа от дальнейших исследований. Некоторые из исследователей, такие как Кляйнер и Скотт возобновят их после ознакомления с работами Паулеску. Расторопность канадской группы, которой удалось перейти в экспериментах с животных на человека, сделало бесполезным дальнейшее их продолжение со стороны Глея.

Эммануэль Гедон из Марселя [58], является одним из французских физиологов, внесшие значительный вклад в понимание эндокринной функции поджелудочной железы. В 1903 году,спустя несколько лет после классического опыта фон Меринга и Минковского, но, видимо, независимо от них Гедон осуществляет полную панкреатєктомию и вызывает експериментальный диабет. Кроме того, между 1909 и 1911 годами, он демонстрирует наличие антидиабетического секрета в воротной вене, взяв кровь у нормальных собак и вводя полученную сыворотку диабетическим собакам. Таким образом он получил значительное снижение уровня глюкозы. Тот же

результат получался при использовании перекрёстного кровообращения между диабетическими и нормальными собаками.

Важным вкладом Гедона, цитируемым Паулеску, известного Маклеоду и Бантингу, было мгновенное удаление поджелудочной железы, произведённое в 1892 году. Первый шаг: он удалял всю железу, кроме головки, (у собак она развита лучше, чем у человека). Этот фрагмент впоследствии извлекался из брюшной полости и пересаживался в виде аутотрансплантата под кожей. В этих условиях, у собаки не возникает диабет. Через несколько недель, после удаления аутотрансплантата следует появление типичных симптомов болезни. Из этих экспериментов, в 1907 году Паулеску делает вывод, что для возникновения диабета, необходимо удалить, по крайней мере, 90% ткани железы,но даже в таких условиях возникший диабет не является смертельным. Впоследствии в Трактате по медицинской физиологии, он подчеркнёт необходимость полного удаления поджелудочной железы, и сделает полное описание этой техники, возможно, непревзойдённой и по сей день.

Исследования Гедона, даже если они не прошли стадию прямого экспериментального доказательства существования поджелудочной эндокринной секреции (т.е. антидиабетического эффекта поджелудочного экстракта) являлись ценными косвенными физиологическими аргументами в поддержку идеи внутренней секреции этого органа.

Глава 12.

Североамериканские предшественники:

Э. Л. Скотт, Дж. Р. Мерлинг и И.С. Кляйнер

Эрнест Лиман Скотт [1877-1966], в академическом 1911-1912 году, молодой студент в Университете Чикаго, под впечатлением от смерти коллеги, страдающим диабетом, решил выбрать тему для своей диссертации «Исследование внутренней секреции поджелудочной железы» под научным руководством физиолога Антона Карлсона. Точкой отсчёта в решении сложной темы была идея, что сок поджелудочной железы имеет сильные протеолитические ферменты, способные разрушать белки панкреатической эндокринной секреции. Чтобы остановить образование этих протеолитических ферментов он пытался предварительно перевязать протоки железы. Вскоре, однако, техника, оказалось сложной или даже почти невозможной. Зная работу Зельцера, он берёт от него технику извлечения «активного начала», используя в качестве растворителя спирт, а также различные методы

фильтрационной экстракции. Этим экстрактом Скотт получает обнадеживающие результаты у 4 собак-диабетиков, однако, не имея при этом никаких биохимических доказательств антидиабетического эффекта и основываясь только на клинических признаках животных.

Выводы Скотта довольно оригинальны и интересны: (1) Существует внутренняя секреция поджелудочной железы, которая контролирует метаболизм глюкозы; (2) Соответствующим способом, секрет можно извлечь при сохранении его активности; (3) Секрет легко разрушается при окислении или под воздействием протеолитических ферментов, (4) Выделенный секрет нерастворим или почти нерастворим в спирте, но растворим в кислой воде, (5) Неудача предыдущих исследований состоит в том, что они не смогли предотвратить окисление или окислительного действия ферментов. Если первые два вывода верны, то последние ошибочны, однако под конец кажется, под влиянием научного руководителя, Скотт добавляет некоторые пессимистические комментарии. Он заявляет, что результаты не являются следствием внутренней секреции поджелудочной железы. Они, по его мнению, могут быть связаны с лихорадкой, почти постоянно присутствующей у животных, либо с токсическим действием, способное уменьшить периферическое использование глюкозы. В 1912-1913 годах Скотт опубликовал две короткие статьи о процессе получения поджелудочного экстракта и его последствиях (188, 189], но отказывается от этого направления исследований, несмотря на большую поддержку со стороны Карлсона. Из работы Блисса [21] мы знаем, что он присутствовал на сообщении, сделанном Маклеодом, Бантингом и Бестом 30 декабря 1921 года в Нью-Хейвене.

Со слов Паулеску узнаём, что 3 ноября 1921 года, Скотт направил ему поздравительное письмо в связи с полученными ценными результатами, опубликованными в Международном Физиологическом Архиве. Вероятно, он принял участие в обсуждениях и невозможно, в связи с этим, чтобы не упомянул более убедительные доводы румынского автора, в связи, с чем незадолго до этого и поздравил его. Трифу [194] заявил, что Скотт будто предложил Паулеску патентование – возможно совместное – и внедрение в США его открытия, что можно было бы подтвердить корреспонденцией из архивов Скотта, к которой у нас,к сожалению, не было доступа. В 1923 году он опубликует последнюю свою статью [190] относительно приоритета в открытии активного вещества на углеводный обмен. Нам неизвестно, упоминает ли в этой статье Скотт имя Паулеску, но мы убеждены, что он глубоко сожалел об отказе от него в 1912 году и что после выхода в свет работы Паулеску, он больше не возобновил свои исследования. Тем не менее, в письме Скотта от 3 ноября 1921 года, он отмечает, что данная работа

имела большой резонанс среди специалистов в этой области в США. Спустя всего два месяца, Коллип получит в очищенном виде поджелудочный экстракт, который будет использоваться с успехом в лечении диабета у людей.

В Университете Рочестера, в самый разгар первой мировой войны Мурлину совместно с Бенджамином Крамером (1887) удаётся получить активный экстракт поджелудочной железы, снижающий уровень глюкозы в крови, но со значительными побочными эффектами [103-111]. По этой причине, их исследования были прерваны до октября 1921 года, после ознакомления с работой Паулеску в Международном Физиологическом Архиве от 31 августа; он осознаёт ошибки, допущенные в своих исследованиях и отказывается от дальнейшей работы в 1916 году. В одной из публикаций 1923 года [106], Мурлин напишет: «Причиной немедленного возобновления данных исследований было получение благоприятных результатов Паулеску, действительно обнадеживающие. Он обнаружил, что инъекция стерильного экстракта на депанкреатизированных собаках приводит к уменьшению или даже к временному подавлению гипергликемии и глюкозурии, ровно, как и чрезмерное снижение образования кетоновых тел. Эффект возникает сразу, он достигает максимума примерно через 2 часа и продолжается в течение 12 часов. Метод Паулеску нам показался самым эффективным и выгодным» [106].

Это производит сильное впечатление на него и определяет дальнейшую судьбу исследований в виде незамедлительного возобновления экспериментов, приведшие к быстрому прогрессу в поиске эффективного поджелудочного экстракта.

В конце мая 1922 года Мурлин принимает в Рочестере визит Бантинга, по поводу лечения одного из своих пациентов (под именем Джим Пристани). Первоначально Мурлин пытался получить поджелудочный экстракт по методу Бантинга, однако оказалось, что он имел сильный токсический эффект. Через месяц он же разработал пероральный экстракт, чтобы избежать боли, вызванной подкожным введением. Поскольку был получен отрицательный результат, Мурлин вводит пациенту по имени Хэвенс экстракт в/м в ягодицу. Реакция, последовавшая за этим (боли в животе и рвота), определяет семью пациента отказаться от лечения и вернуться к экстракту Коллипа, используемый Бантингом в Торонто. Мурлин в это время продолжает свои искания и эксперименты на некоторых пациентах в Рочестере и они настолько очевидны, что газеты этого города сообщают о новом лекарстве для лечения диабета. В сентябре 1922 года, он связывается с лабораториями Вильсон одной из фармацевтических компаний, для возможного производства «Гликопирена», название, данное им своему экстракту поджелудочной железы. Зная результаты Скотта в получение

спиртового экстракта, эффективного в снижении уровня глюкозы в крови, Мурлин пытается сотрудничать с ним в получение патента, который опередил бы группу из Торонто. Идея радует Скотта, знакомый с работами Паулеску и которому, он также предложил сотрудничество, однако, отвергнутое последним. Времени было в обрез, а возможность межконтинентального общения с Паулеску проблематичной, посему Мурлин и Скотт решили оспорить патент, предложенный группой из Торонто. Для этого, по всей очевидности, Мурлин совершил поездку в Вашингтон, где его пребывание было безрезультатным и таким образом, в самый последний момент каннадцы получат патент 23 января 1923 года. Следует отметить, что это событие произошло 8 месяцев спустя после патентования «Панкреина» румынским учёным.

Мы не можем завершить эту главу, не упоминая огромное влияние, которое оказала работа Паулеску на Скотта и Мурлина. Из книги Блисса [21] мы узнаём, что Скотт и Маклеод долго обсуждали в декабре 1921 года проблему поджелудочного экстракта Паулеску (вскоре после того как Скотт поздравил его за опубликованные результаты), а Бантинг обсуждал его с Мурлиным в мае 1922 года, что и возобновило интерес к данным работам. Невозможно чтобы они не сослались на них, тем более что все прекрасно об этом знали, как Маклеод [91) так и Мурлин [106]. И это подтверждает именно тот факт, что искажённое цитирование Паулеску Бантингом и Бестом в феврале 1922 года [7] было преднамеренным. Паулеску достиг гораздо более ценных результатов, чем они, поэтому единственным решением с их стороны была фальсификация учитывая, что Скотт и Мурлин были очень близки к патентированию антидиабетического вещества, а Паулеску находился слишком далеко, чтобы защитить авторское право за свой многолетний труд!

Израэль Симон Кляйнер (1885-1966) стал интересоваться прблемами диабета и поджелудочным экстрактом в период работы в Институте Рокфеллера с Сэмюэлем Джеймсом Мельцером (1851-1920) во времена Ф.М. Аллена (1879-1964). Их исследования были направлены на изучение углеводного обмена у больных диабетом, понижение уровня глюкозы в крови у которых происходило гораздо медленнее, чем у здоровых людей. Они обнаружили, что глюкоза, введённая вместе с поджелудочным экстрактом, полученного из эмульсии, увеличивает скорость метаболизации глюкозы у диабетических животных. Их исследования, направленные на уточнение эффективности поджелудочного экстракта на животных с диабетом, начатые в 1915 году [70-73], были прерваны войной и возобновились только в 1919.

Между тем, в США, которых Первая Мировая война практически обошла, наука продолжала финансироваться и методы определения глюкозы стали более совершенными, позволяя получить более точные результаты в меньших обьемах крови (1 мл против 25 мл.). Результаты их исследований опубликованы в конце 1919 года (70, 71], а экстракт получают из свежих поджелудочных желез, обработанных дистиллированной слабосольной водой. После медленного внутривенного введения, глюкоза крови уменьшается значительно, иногда до более 50%. Параллельно, выполненны эксперименты для демонстрации специфичности действия эмульсии. Кляйнер утверждает, что им выполнены все критерии для подтверждения существования внутренней эндокринной секреции панкреаса: антидиабетический эффект экстракта железы, полученный им.

Единственная серьезная проблема оставалась высокая токсичность препарата, которая должна была быть решена прежде, чем приступить к клиническим и терапевтическим испытаниям на человеческий организм. Он упоминает также необходимость изучения многих других аспектов очистки: способ действия, эффективность тестов и др. Но, к сожалению, Клейнер отказывается от своих исследований в 1919 году, одновременно с уходом из Рокфеллеровского института.

То, что не удалось ему, удалось в следующем году Паулеску, первый из исследователей, ярко и детально продемонстрировавший противодиабетические эффекты экстракта поджелудочной железы, которому не было равных до 1923 года в Европе и Америке вместе взятых. Единственным препятствием на его пути было применение препарата на человеке, заслуга принадлежавшая исключительно Коллипу.

ЧАСТЬ ТРЕТЬЯ
ОТКРЫТИЕ ИНСУЛИНА

Заслуги за инсулин должны быть поделены

ЖЕНЕВА. Ошибка в переводе, которая оставалась незамеченной в течение полувека, не позволила румынскому учёному получить до сих пор часть международного признания, разделяемого Бантингом и Бестом, в открытии антидиабетического вещества, согласно Международной диабетической федерации.

В отчёте группы экспертов признаётся, что выделение «панкреина» из поджелудочной железы профессором Н. К. Паулеску из Бухареста предшествовало выделению инсулина Фредериком Бантингом и Чарльзом Бестом в 1921 году.

...Подводя итоги, комитет заявил:

«Не может быть никаких сомнений в том, что Паулеску, а также Бантинг и Бест получили экстракт поджелудочной железы, содержащий инсулин, и что панкреин и инсулин, присутствующие в неочищенных экстрактах, из которых был впервые получен гормон, представляют собой одно и то же вещество».

Выдержка из «Medical News-Tribune» №. 38 сентября 1971 г.

Паулеску и изоляция инсулина: Ян Мюррей

«Увлекательная история открытия инсулина до сих пор вызывает споры. История не только увлекательна; она длинная, восходит, по крайней мере, к эпохальным работам фон Меринга и Минковского, и на протяжении всего её существования постоянно подвергалась критике». «... Обсуждение касалось почти исключительно работы Бантинга, Беста и их соратников в Торонто. Недостаточное признание получил Паулеску, выдающийся румынский учёный, который в то время, когда команда из Торонто начинала свои исследования, уже преуспел в извлечении антидиабетического гормона поджелудочной железы и доказательстве его эффективности в снижении гипергликемии у собак с диабетом».

«Гарви Кушинг, назвавший результаты Паулеску «безусловно самым важным вкладом в эту тему», применил свой метод в новаторской нейрохирургической работе, прославившей его.

Помимо того, что Паулеску теперь проявил себя как признанный экспериментальный физиолог с исключительными способностями, он ещё обратил на себя внимание как специалист в проблемах диабета, заболевание, которое пробудило его интерес во время работы с Лансеро».

«В 1916 году он обнаружил, что водный экстракт, введённый собаке с диабетом, даёт немедленное, хотя и временное, ослобление симптомов, но в тот момент его работа была прервана немецкой оккупацией Бухареста. Когда он возобновил свои исследования в 1920 году, дальнейшие эксперименты быстро подтвердили это открытие. Его результаты, опубликованные в августе 1921 г, убедительно доказали, что удалось выделить антидиабетический гормон поджелудочной железы и продемонстрировать его действие на снижение уровня сахара в крови как у больных диабетом, так и у здоровых собак».

Паулеску резюмировал свои результаты следующим образом:

«***1. Внутривенная инъекция экстракта поджелудочной железы собаке с депанкреатизированным диабетом вызывает уменьшение или временное подавление гипергликемии или даже гипогликемии и аналогичное уменьшение или подавление глюкозурии. Заметно также уменьшение ацетонемии и ацетонурии с, помимо того, значительным уменьшением мочевины в крови и моче. 2. Влияние на гипергликемию и глюкозурию в послеинъекционном периоде***».

«При рассмотрении всех обстоятельств кажется ироничным, что Паулеску со всем его опытом может оказаться под угрозой забвения, в то время как молодого и неопытного Бантинга помнят так, как будто он один был причастен к открытию инсулина. Однако после почти полувекового опыта использования инсулина теперь, несомненно, пришло время отказаться от споров и, помня афоризм Пастера: «Прежде чем получить плод, нужно сперва посадить дерево», с благодарностью признать всё великое множество учёных из многих стран, многолетними трудами которых стало возможным это открытие.

[Выдержки из *J. Hist.med., апрель 1971*].

Глава 13.

Биографический очерк Н.К. Паулеску (1869-1931)

В начале прошлого века, медицинский факультет в Бухаресте объявлял конкурс на премию др. Аристида Серфиотти, который после смерти оставил сумму денег, чтобы поддержать медицинские исследования, на усмотрение жюри назначенный медицинским факультетом. Поскольку в жюри входил Н.К. Паулеску по его предложению, предметом исследований стало «*Установление при помощи клинико-экспериментальных исследований роли эндокринных желез в состояние патологии*». Это было в 1905 году. 29 апреля 1907, двое молодых румынских исследователей, Г.Л. Пархон и М.

Гольдштейн, представили свою рукопись работы по объявленной теме. Жюри состояло из самых престижных фигур румынской медицины начала XX века, а именно: Т. Ионеску, Г. Маринеску, И. Кантакузино, Н. Паулеску, Д. Обрежиа и Виктор Бабеш.

Мы не владеем архивными материалами, подтверждающими дискуссии по этому поводу, но нет сомнений в том, что работа впечатлила членов комитета, которые решили присудить приз двум молодым исследователям. Впоследствии, в работе Паулеску «Гипофиз мозга» [120], опубликованной в 1908 году, автор выразил Пархону благодарность за важную предоставленную информацию, использованную им в своей дальнейшей работе. В свою очередь, Пархон и Гольдштейн отметят неоднократно заслуги Паулеску и его вклад в исследование эндокринных желез. Так как работа должна была быть напечатана вскоре, и, учитывая, что румынский язык малоизвестен широкому кругу исследователей, решено было опубликовать её на французском языке. Очень может быть, что именно Паулеску предложил окончательное название работы: «Les Sécrétions Intérnes». Она появилась в Париже, в Издательстве Maloine в 1909 [119]. По нашим представлениям это первая работа подобного рода, объемом более 807 страниц, в которой рассматривается всё то, что было известно в то время в данной неизведанной области будущей эндокринологии. Не будем забывать, что понятие гормон было впервые выдвинуто Стерлингом в 1902 году [21], для обозначения Секретина, описанного им. Только в 1913 году Бидель опубликует в Лондоне свою работу «Внутренняя секреция органов; физиология и патофизиология» [20]. В это время, эндокринология, как наука, была уже чётко и ясно обозначена.

В работе Пархона и Гольдштейна глава, посвящённая сахарному диабету, начинается со слов: «*Существование связи между этим синдромом и нарушением желез внутренней секреции не оставляет никаких сомнений*».

Существование сахарного диабета, наличие его в сочетание с акромегалией или гигантизмом, а в некоторых случаях с синдромом Базедова, и появление глюкозурии после инъекций адреналина являются фактами, которые не могли остаться незамеченными. Но патогенез других случаев диабета по-прежнему оставался довольно неясным (запутанным).

Затем они рассмотрели нейрогенную теорию (излишне муссируемая после знаменитого наблюдения Клода Бернара о появлении глюкозурии после прокалывания 4 желудочка.), а также теорию получения повышенного уровня сахара, или, наоборот, о снижении периферической утилизации глюкозы. Многие из этих теорий того времени не подтвердились. Однако дискуссии, начатые тогда, постепенно привели к правильному пониманию этиопатогенеза диабета,

как это нашло подтверждение в работах Паулеску в 1912 [80] и остается в силе, очевидно, с некоторыми незначительными поправками, и по сей день. Параграф, который подтверждает эту точку зрения, следующий: «Большое количество авторов приписывают важную роль в патогенезе диабетическим панкреатическим островкам Лангерганса. Цитируем в этом контексте Соболева (1900), Опи (1901), Вейксельбаума и Стангла (1902), Финни, Туано и Деламара (1907), Лансеро (1904), Сойербека (1904-1905), Лазарус (1904), Лорана (1904), Хоппе Зейлера (1905), Сейбена, Тиролуа и Дебре». Пархон и Гольдштейн примыкают к точке зрения упомянутых авторов, не исключая, однако, существование непанкреатического диабета.

Интересно отметить, что работа итальянца Доминичи: «Экспериментальные исследования последствий удаления поджелудочной железы у животных» (Giornale internazzionale della scienze mediche. Xl, 1889) опубликованое за несколько месяцев до знаменитой работы фон Меринга и Минковского, цитируется в главе посвящённой несахарному диабету, так как итальянский автор не находит глюкозу в моче у депанкреатизированных животных.

Наконец, в третьей короткой главе, посвящённой сахарному диабету представлен случай болезни у 20-летнего юноши, который проходил лечение с антитиреоидной сывороткой Мебиуса (производства фирмы Мерк), без ожидаемых результатов, полученные ранее Лонарди.

Это действительно настоящая монография по эндокринологии (одна из первых) подчёркивает, что помимо выдающегося вклада Паулеску в области диабета были и другие румынские исследователи, занимающиеся расшифровкой загадок этой болезни.

Читая монографию несложно понять, что Паулеску не повлиял на работу молодых исследователей, поскольку там совершено отсутствует его концепция возникновения и развития диабета, впервые обнародованная в Учебнике по Физиологии, напечатанный в 1907 [152], после того как Пархон и Гольдштейн уже завершили свой рабочий проект.

Николае Паулеску родился в Бухаресте 30 октября 1869 года. С первых лет лицея он выделяется своим особым интеллектом, изучая среди прочего латинский и греческий языки (что позволит ему читать философские произведения Платона и Аристотеля в оригинале, а также разных латинских авторов). Французский станет его вторым языком, на котором он будет писать большинство своих работ. Талант к рисованию, проявленный в этом периоде, позже поможет ему в создании истинных гистологических или анатомических миниатюр, которые проиллюстрируют многие из его работ. Он хорошо играл на фортепиано и органе и имел глубокие склонности к философии и общей универсальной культуре. Гуманистическая сторона его

личности может и должна стать предметом более тщательного отдельного исследования.

Окончив лицей в Бухаресте, Паулеску уезжает в Париж осенью 1888 года, где он поступает на Медицинский факультет. В 1891 году, после 3 лет интенсивной работы, занимает одно из первых мест в обьявленном конкурсе, что позволит ему получить должность в медицинской службе больницы Hôtel Dieu, возглавляемой в то время профессором Э. Лансеро, одним из величайших клиницистов того времени, президент Парижской медицинской академии. С первого года деятельности Паулеску устанавливается тесное сотрудничество между ними, в ходе которого он извлечёт огромную пользу из опыта великого клинициста, в то время как последний будет вознагражден необычайной работоспособностью молодого человека, которая в конечном итоге будет материализоваться – совместно они напишут большую работу – энциклопедию, монументальный синтез медицинской науки тех времён на 4000 страниц «*Медицинский трактат Лансеро-Паулеску*».

Интуиция Лансеро относительно исключительной ценности Паулеску как одарёного исследователя может быть проиллюстрирована условным принятием последнего в качестве руководителя службы в больнице Нотр-Дам-дю-Перпюэль-Секюр, куда Лансеро переехал в 1894 году. Паулеску выполнял сложную клиническую работу и параллельно на этой должности он проводил анализ огромного клинического и анатомо-патологического материала, а также и другие исследования. Его огромная наблюдательная способность и способность к синтезу, удвоенная железной волей, позволили ему, несмотря на свою довольно хрупкую физическую конституцию, достичь за 12 лет, проведенных в Париже, достижений, не имеющих аналогов у его коллег по поколению. Долг перед страной, которую он любил со страстью, заставил его отказаться от предложений в Париже, занять кресло под руководством Лансеро или другие предложения из Швейцарии или США. В 1900 году он был назначен профессором кафедры физиологии, основаной им в Бухаресте и которой будет руководить в течение 30 лет, вплоть до своей смерти.

Тридцать поколений врачей могли восхищаться образовательными качествами и интеллектом того, кто завоевал на европейском уровне репутации, не имеющей себе равных среди соотечественников. Он активно участвует в реорганизации медицинского образования, по примеру французской модели, представляющую в то время самую мощную медицинскую школу в мире. Экзамен по физиологии был самым серьёзным препятствием для студентов первых курсов, но Паулеску вызывал уважение и восхищение с их стороны и с которыми находил общий язык. Он имел

мало друзей среди коллег, потому что у него был круглосуточный режим работы в лаборатории, организованной на физиологическом факультете, где проводил большую часть своего времени. Ежедневно прибывал с каретой на работу в медицинский факультет, откуда уезжал поздно вечером, в одно и то же время. Он опубликовал в 1907 году первое «Руководство по физиологии» (почти 1000 страниц, литографированного из рукописи), и 4-х томный «Трактат по медицине» (первый в 1903 году, последний в 1930 году), 3-х томник Трактата медицинской физиологии (1919-1920-1921) и монографию «Мозг гипофиза» (1908), а также десяток работ в области внутренней медицины, физиологии сердечно-сосудистой и почечной системы, эндокринологии и особенно эндокринной секреции поджелудочной железы, и в этом плане его работа была непрерывной и настойчивой. Он был без остатка предан своей профессии и работе в лаборатории, где сутками находился и проводил опыты.

Помимо этого, его любовь к Родине была беспредельной. Стремление к независимости и свободе сопровождало его на протяжении всей жизни. Все его опасения будут болезненно подтверждены трагедией, пережитой страной в послевоенные годы. После несправедливого присуждения Нобелевской премии Бантингу и Маклеоду в 1923 году Паулеску пытается восстановить правду об открытии инсулина, но разочарован отсутствием поддержки со стороны своих коллег в стране, а также со стороны властей, к которым добавился вежливый отказ от части французских академиков.

Он умрёт с чувством обиды и горечи, предупредив научный мир об опасности распространеных агрессивных и аморальных принципов поведения в научных кругах при проведении исследований. И завершает своё критическое эссе следующими словами:

«*В свое время я поверил, что учёный может работать в полной безопасности - поскольку я был уверен, что дата публикации работ обеспечивает авторское право на научные исследования. К сожалению, сейчас я должен признать, что был совершенно неправ в этом отношении. Но я считаю тем более невозможным другой порок, даже более безобразный, – кражу научной работы, выполненной кем-то другим. Окажется катастрофой, если эта нечестная практика будет принята в науке, которая должна оставаться чистой и незапятнаной… как сама Истина, которой она призвана служить.*

Поэтому я призываю к созданию беспристрастного международного трибунала для расследования случаев научного мошенничества, наподобие борьбы с литературным плагиатом».

Предупреждение Паулеску, игнорируемое в то время, оказалось пророческим. Научное мошенничество являлось более распространённым, чем первоначально предполагалось. И, наконец, в Соединенных Штатах, а

также в других странах были созданы «комитеты», «комиссии» или другие органы, чтобы попытаться предотвратить распространение нечестной практики плагиата. В этой области медицинской морали было доказано, что Паулеску находился на верном пути, что явно не устраивало многих его современников. Исходя из представлений о христианской морали, применяемых в области науки, он никогда не отрекался от Веры, хотя своим «несгибаемым характером» не устраивал многих членов научного сообщества.

Глава 14.

Экспериментальный этап, предшествующий открытию инсулина

В 1899 году Н.К. Паулеску опубликовал в издательстве «Е. Персон» свои мемуары о работах под названием «Обзор исследовательских тем и научных работ» (Exposé des Titres & Travaux Scientifiques). На странице 10 приведена следующая цитата:

«Помимо прочего, мы совместно с профессором Дастре предприняли работу по выделению и изучению активного продукта внутренней секреции поджелудочной железы. Она будет опубликована в ближайшее время».

Мы не знаем, какова была судьба этой работы. Полагаем, что из-за множества исследовательских задач, которыми он занимался в течение этого периода (1888-1899), защищая три докторские степени в Париже, статья осталась неопубликованной. Отметим, однако, что с тех пор у Паулеску была правильная концепция этиологии диабета, которую он считает следствием отсутствия эндокринной секреции поджелудочной железы. Этот текст является документальным подтверждением его вступления в необычайное научное приключение, кульминацией которого стало открытие инсулина.

Также в 1899 году в «Журнале внутренней медицины» (стр. 371) вместе с Д. Рейнье, молодым хирургом и другом, в работе «Щитовидная железа (нормальная и её пато-физиология. Клинические соображения и экспериментальные исследования»), мы находим следующий символический текст для своей концепции этиопатогенеза диабета:

«*История физиологии органов щитовидной железы, а также физиологии поджелудочной железы или капсул надпочечников включает два периода: первый, клинический, второй, экспериментальный. Во-первых, роль железы обнаруживается, наблюдается и устанавливается; Лансеро, в 1877 году (Bull Acad. Méd., 1877. 2-я серия, Том XV, стр. 1215) подтверждает и пытается*

объяснить неопределенные аспекты, отмечая причинно-следственные связи между некоторыми заболеваниями поджелудочной железы и конкретным типом диабета; он обнаруживает и устанавливает, таким образом, одно из наиболее важных функций этой железы.

Двенадцать лет спустя фон Меринг и Минковский (62-eme Congrès des Médecins allemandes. Heidelberg, 1889, Berliner Klin. Wpsch.,1889, no 8, p. 167) сумели полностью удалить поджелудочную железу у собак и определить диабетический синдром; они просто подтверждают то, что клинические наблюдения установили до них. Дальнейшие экспериментальные исследования направлены на объяснение фактов наблюдения».

Мы не можем не подчеркнуть великие заслуги прославленного французского клинициста, патофизиолога и патанатома Лансеро (1829-1910), первого и самого главного наставника Паулеску, который в двух фундаментальных работах, опубликованных им до 1900 года [79, 81], был описан клинический диабет. Он, несомненно, демонстрирует взаимосвязь между поджелудочной железой и одной из форм диабета – которую называет «диабетом поджелудочной железы», (позже называемой диабетом 1 типа), а также существование второй формы диабета (которую он назовёт «жировой диабет», будущий диабет 2 типа) и эти данные остаются актуальными и по сей день. Давайте не будем забывать, что в то время диабет был во многом загадочным заболеванием, а знания были на уровне гипотез. От Лансеро Паулеску удалось перенять наиболее плодотворные медицинские концепции. Если он и пришёл к открытию эндокринной секреции поджелудочной железы, то это было результатом их совместной деятельности-высокопрофессионального клинициста, экспериментатора, хирурга исключительных способностей (создателем оригинальных микрохирургических процедур, оставшихся таковыми в истории медицины) и физиолога, чей дух проникновения сделали его одним из величайших представителей физиологической науки.

В период с 1901 по 1910 год все его усилия были направлены на работу над томами: 1 (1903), II (1906) и III (1912) монументального «Трактата по медицине Лансеро-Паулеску», представляющего собой синтез медицинских знаний того времени, основываясь на оригинальном подходе к патологии и плод сотрудничества двух учёных на протяжении более десяти лет.

Мы не знаем, когда Паулеску достиг ожидаемого заключения о роли эндокринной поджелудочной железы в усвоении всех пищевых принципов - белков, углеводов и липидов. Но это результат систематических экспериментов, подхода и интерпретации с физиологической точки зрения всего того, что было ему известно в этой области. Его концепция диабета является удивительным фактом, потому что в

настоящее время он характеризуется «нарушением углеводного, липидного и белкового обмена». Это именно то, что Паулеску неизменно доказывал, а после 1916 года эти экспериментальные исследования привели к открытию инсулина и он обнаружил, что эндокринная секреция поджелудочной железы также влияет и на метаболизм не только углеводов, но и липидов и белков. Канадские авторы тоже пришли к такому же выводу, но только спустя несколько лет!

Надо сказать, что после 1900 года, когда Паулеску вернулся на родину, чтобы занять кафедру физиологии на медицинском факультете в Бухаресте, он все ещё оставался в постоянном контакте с научным миром столицы Франции. В 1901 году он получил третью докторскую степень по науке в Парижском университете (после докторской степени по медицине и хирургии в 1897 году и по физиологии в 1899 году), за которой последовали две другие французские награды: звание «Officier d'Académie», присвоенное 1 марта 1902 года Министерством общественного образования и Бель ле-Ари Хлор в Париже, а также Патент от 30 ноября 1902 года, которым разрешено носить «Академические пальмы», приказом Министерства общественного образования в Париже. Очевидно, публикация первых трех томов Медицинского Трактата «Лансеро-Паулеску», а также монографии «L'Hypophyse du Cerveau» представляла основополагающий мотив тесного контакта, поддерживаемого Паулеску с Парижем, по крайней мере, до 1920 года, когда уважаемый Мастер Профессор Лансеро, постоянный президент Парижской академии медицинских наук, ушёл из жизни. Прибыв в Бухарест для организации кафедры физиологии медицинского факультета, Паулеску пишет обширный курс медицинской физиологии [152]. Очевидно, что текст написан на румынском языке, и мы не утверждаем, что он был известен за рубежом. С точки зрения изучения эволюции концепции Паулеску о диабете он очень поучителен. Из этого курса мы воспроизведем отрывки, относящиеся к этой теме:

«...**Поджелудочная железа**. Поджелудочная железа играет большую роль в качестве железы с внешней секрецией; помимо этого она также играет роль железы с внутренней секрецией - функции, открытой Лансеро в 1877 году у пациентов с диабетом и обнаружением изменений панкреаса. После этого открытия физиологи попытались извлечь панкреас у животных, что было совсем непросто. Фон Меринг и Минковский сумели извлечь его раньше у собаки с диабетом. При этом либо постепенно, либо внезапно возникает необычайная жажда, а количество удаляемой мочи растет пропорционально количеству выпитой воды. Моча в этом случае содержит много глюкозы; также количество удаляемой мочевины увеличивается до 150 гр в сутки.

Помимо жажды человек также испытывает сильный голод и при всём при этом независимо от количества принимаемой пищи он всегда худеет. Это явление длится от нескольких месяцев до 2 лет, когда ассимиляция приостанавливается. Таким образом, большинство больных поджелудочной железой умирает либо от туберкулёза, либо под воздействием холода, либо от некоторых инфекций, когда количество мочи уменьшается, появляется запах ацетона и пациент впадает в коматозный сон.

Жажда диабетиков связана с обезвоживанием, когда вода поглощается глюкозой, а голод вызван неиспользованием глюкозы организмом. Полное удаление поджелудочной железы у собак также вызывает диабет, как и у людей.

Этот тип диабета называют худым, потому что пациент-диабетик худеет. Помимо этой формы, у людей, страдающих артритом, также присутствует жировая его форма, где количество удаляемой глюкозы составляет максимум 100 грамм в день.

Экспериментально Паулеску доказал, что именно поджелудочная железа играет главную роль в глюкозурии. Некоторые авторы утверждали, что глюкозурия возникает из-за повреждения брюшного нерва. Таким образом, он пришёл к выводу что панкреас является железой с внутренней и внешней секрецией.

Следовательно, из этих экспериментов были сформулированны три важных вывода:

а) поджелудочная железа - это орган с двойной секрецией: наружной и внутренней

б) эндокринная секреция поджелудочной железы необходима для усвоения глюкозы в организме;

в) При отсутствии панкреаса и эндокринной секреции печень больше не может фиксировать глюкозу.

Последний доказывает, что в то время Паулеску проводил экспериментальные исследования, включающие как панкреатэктомию, так и лобэктомию печени. Результаты этих опытов будут опубликованы между 1911 и 1913 годами, как в стране, так и за рубежом [121-135]. В III-м Трактате о медицине, написанного в 1912 году, говорится:

«Наши опубликованные исследования, указывают на то, что продукт внутренней секреции поджелудочной железы играет важную роль в поглощении глюкозы печенью».

Никто до тех пор не сообщал о взаимо- и причинно-следственной связи между эндокринной секрецией поджелудочной железы и гликогенической функцией печени.

В главе Печень (стр. 1013-1145) представлены многочисленные интересные факты, из которых, однако, мы упомянем только наиболее значимые:

Стр. 1020. ***<u>Физиология</u>***

«Печень имеет две основные функции:

1. та, которая заставляет некоторые пищевые вещества подвергаться превращениям, необходимых для процесса усвоения тканей; 2. выделение желчи.

I – в кровь воротной вены поступает из кишечника во время пищеварения белок и глюкоза.

(а) В печень поступают альбуминоиды, вероятно, также некоторые жиры из кишечника, где они фиксируются в малоизвестной форме и возвращаются в циркуляцию после превращения их в белки и липиды.

(б) Она также удерживает углеводородные вещества и фиксирует их в своих клетках. В частности, глюкоза по неизвестному механизму превращается здесь путем её дегидратации в гликоген, который хранится в протоплазме гепатоцитов. По-видимому, присоединению гликогена к печени способствует внутренняя секреция поджелудочной железы; это вмешательство менее заметно при фиксации гликогена в мышечных волокнах. Количество гликогена печени варьирует в широких пределах; в среднем это 3 или 4%, достигая до 10 и более процентов после еды, богатой углеводами. Но эта пропорция значительно уменьшается и понижается после достаточно продолжительного поста, а также в результате переохлаждения или чрезмерных физических упражнений.

Печеночный гликоген затем превращается в глюкозу с помощью специальной диастазы, продуцируемой гепатоцитами, и которая разрушается при кипячении. В процессе ассимиляции глюкоза восстанавливается кровью, в зависимости от потребностей организма.

Превращение гликогена в печени у живых существ происходит до определенной точки, в зависимости от типа нервной системы. Желудочное жжение ниже средней линии (между акустическим и пневмогастральным ядрами) свидетельствует о гипергликемии и глюкозурии (К. Бернард), прекращающиеся, когда печёночный запас гликогена истощается или отсутствует у животных, чья печень была очищена от гликогена длительным голоданием.

Тем не менее, поскольку показано, что эти явления не возникают, когда спланхнические нервы были предварительно разрезаны, - и, с другой стороны, известно, что бульбарное жало вызывает абдоминальное расширение сосудов, - мы можем заключить, до получения более полной информации, что укол луковицы вызывает вазодилатацию органа после вазомоторного торможения, передаваемого через внутреннюю сеть». Это приводит к чрезмерному превращению гликогена в глюкозу и, следовательно, к гипергликемии с глюкозурией.

Более того, любое бульбарное возбуждение, например возбуждение, вызванное асфиксией или анемией после кровоизлияния (обморок), может вызывать гипергликемию и глюкозурию по аналогичному механизму.

Артериальная кровь всегда содержит постоянную дозу глюкозы (1 г до 1,5 г на литр), которая потребляется тканями, в то время как венозная кровь содержит её меньше, чем артериальная. Некоторые авторы пытались показать, что организм может образовывать гликоген не только из углеводов, но и из альбуминоидов. На самом деле печень пополняет свой гликоген, даже если углеводы исключены из рациона.

С другой стороны, установлено, что организм всё ещё может вырабатывать глюкозу, когда гликоген исчез из печени, например, из-за достаточно продолжительного голодания; В этих условиях, действительно, уровень глюкозы в крови снижается, но незначительно.

Кроме того, известно, что некоторые диабетики потребляют значительное количество глюкозы, даже если в их рационе больше нет углеводов. Тем не менее, ещё не было строго продемонстрировано, что организм обладает свойством превращать белки в углеводы – гликоген и глюкозу, но ни один факт не свидетельствует об образовании этих веществ из жиров.

Недавние исследования показывают, что даже в этих условиях печень все ещё может фиксировать левитирование. Наблюдение показало, что содержание глюкозы в крови остается постоянным, несмотря на то, что потребление пищи является прерывистым. Это связано с тем, что существует регулятор уровня глюкозы в крови, при котором печень фиксирует пищевой сахар в форме гликогена и который выводится в кровь путём преобразования в глюкозу пропорционально количествам, потребляемых в тканях. Этот аппарат представлен гепато-поджелудочной железой и нервной системой.

Неопубликованные экспериментальные исследования, по-видимому, указывают на то, что продукт внутренней секреции панкреаса играет важную роль в фиксировании уровня глюкозы в крови и в воротной вене в виде гликогена печени. Эта предварительная фиксация, по-видимому, абсолютно необходима для того, чтобы сахар мог усваиваться тканями. Фактически, в случаях недостаточности поджелудочной железы печень больше не фиксирует глюкозу в гликоген, таким образом, эти сахара, плохо обработанные и не способные питать ткани, накапливаются в крови и, когда они превышают долю 3/1000, выводятся через мочу как посторонние вещества.

Давно известно, что у животных, подвергшихся частичной экстирпацией поджелудочной железы, глюкоза появляется в моче всякий

раз, когда большое количество сахара или крахмала быстро абсорбируется.

У животных, полностью лишенных её, глюкозурия возникает не только после углеводного поступления, но и после диеты, состоящей исключительно из жиров и альбуминоидов, и даже при отсутствии какой-либо диеты. В этих случаях организм больше не может усваивать глюкозу, независимо от того, поступает ли она из пищевых углеводов, из пищевых альбуминоидов или из белковых веществ. В отсутствие заметок и рабочих тетрадей Паулеску мы вынуждены перескочить некоторые этапы его исследований используя несколько ссылок из Трактата по медицине и медицинской физиологии. Подчеркнутый выше отрывок указывает на то, что до 1912 года он косвенно предполагал наличие эндокринной секреции поджелудочной железы. Таким образом, изучая «происхождение гликогена» (121-135), он обнаружил в серии экспериментов, проведенных в соответствии со своей строгой методологией, что восстановление гликогена в печени требует наличия эндокринной секреции поджелудочной железы.

Очень ценный материал, относящийся к клинике и этиопатогенеза диабета, опубликован Паулеску в 1912 году в том же III-м томе его знаменитого «Медицинского трактата Лансеро-Паулеску» [80] в главе, посвящённой поджелудочной железе. Вот как звучит этот текст, на основе которого можно судить о гипотезе Паулеску в начале своих экспериментов, приведшие его в 1916 году к открытию эндокринной секреции железы:

ПОДЖЕЛУДОЧНАЯ ЖЕЛЕЗА

С. 925-927. ***<u>Физиология:</u>***

«II. В дополнение к роли обработки пищи для абсорбции - поджелудочная железа также выполняет не менее важную функцию, посредством которой она вмешивается в подготовку этих абсорбируемых веществ, особенно углеводов, для их усвоения.

Лансеро в 1877 году подчеркнул, что до сих пор подозревал эту функцию, описывая форму диабета, возникающую у людей с этой патологией. Он рассматривал диабет как следствие функционального подавления поджелудочной железы и назвал его ПАНКРЕАТИЧЕСКИМ ДИАБЕТОМ. (E. Lancereaux. Huli Acad. Medicine, 1877, p. 1215). Частичная абляция железы не приводит к болезни, если оставшаяся часть составляет не менее одной десятой веса органа, но, если фрагмент не достигает этого размера, возникает глюкозурия

Появление глюкозы в моче, происходит особенно после богатой углеводами пищи.

Лигирование и резекция выводных протоков железы не сопровождаются диабетом. То же самое происходит после того, как вся дуоденальная часть органа удалена и фрагмент, остающийся в брюшной полости, достаточно велик. Отсюда следует, что диабет не является следствием дефекта проникновения панкреатического сока в двенадцатиперстную кишку; другими словами, это не является следствием подавления экзокринной секреции панкреаса.

Кроме того, если в подкожной клетчатке брюшной полости делают пересадку панкреаса с сохранением всех кровеносных сосудов и установлением связи между ними и кровообращением кожи, диабет не возникает. Но как только подкожный трансплантат будет удален, появится гликозурия. Это лишний раз доказывает, что подавление внутренней секреции поджелудочной железы вызывает диабет.

Данные эксперименты также доказывают, что поражения брюшного нервного сплетения, вызванные операцией удаления железы, не играют никакой роли в его возникновении, как утверждали некоторые авторы.

Возникает вопрос: как подавление эндокринной секреции может вызвать диабет?

Трансплантация поджелудочной железы и тот факт, что печень и мышцы депанкреированных животных больше не содержат гликогена, заставили нас признать, что продукт секреции поджелудочной железы действует на сахар - который попадает в печень с кровью воротной вены - и заставляет его претерпевать некоторые изменения, позволяя ему сначала быть метаболизированным, то есть храниться в форме гликогена, печенью и мышцами – а затем использоваться тканями, а при отсутствии эндокринной секреции поджелудочной железы, уровень сахара в крови растёт – но будучи не ассимилированным, он фиксируется (в печени) в форме гликогена и не используется тканями. Таким образом, накопление сахара в крови (гипергликемия) вызывает осмотические эффекты (обезвоживание тканей, полидипсия) и, будучи непригодным для использования (похудение, азотурия, полифагия) выводится с мочой (глюкозурия) как инородное тело.

Этот текст представляет собой наиболее точную интерпретацию этиопатогенеза, демонстрируя, что Паулеску, в отличие от канадцев, имел чёткое клиническое и патофизиологическое видение этого заболевания уже в 1912 году, где на странице 42 отмечено: «В отличие от Кляйнера, Паулеску не ставил своих результатов в контексте прошлого и настоящего знания». Канадский историк повторяет ошибку Бантинга и Беста: здесь он представляет работы Паулеску в искаженном виде. Возможно, из-за предвзятости, возможно из-за невежества. Оба мотива, однако, одинаково осуждаемы.

С. 933-936. ***Диабетическая недостаточность поджелудочной железы***

Лансеро, в 1877 году, как я уже говорил, является первым, кто - опираясь на два личных случая и многие другие последующие допускает причинно-следственную связь между диабетом и некоторыми серьезными заболеваниями поджелудочной железы. Возвращаясь к этому вопросу в 1883 году, после многочисленных наблюдений он снова определяет синдром, с которым мы имеем дело, и называет его диабетом.

В двенадцать лет после первого общения с Лансеро и через год после второго основываясь на клинических данных, установленных этим врачом, два физиолога, фон Меринг и Минковский, смогли удалить поджелудочную железу у собак и экспериментально получили диабет, уже известный у людей.

Глюкозурия наблюдается:

1. при расстройствах поджелудочной железы травматического происхождения; при кровоизлияниях, когда железистое вещество массово разрушается;

2. при некоторых токсических панкреатопатиях с жировой дегенерацией ацинарного эпителия;

3. при микробной панкреатопатии на поверхности и при гангрене железы;

4. при новообразованиях, особенно в случае рака головки поджелудочной железы, когда остальная часть органа атрофирована и склерозирована.

При всех этих состояниях чаще всего наблюдается легкая глюкозурия.

Ситуация изменяется, когда поджелудочная железа останавливается в своём развитии (аплазия); когда она становится местом дегенеративного жирового процесса или когда появляется склероз после поражений артерий или канальцев. В этих случаях - как при панкреатическом литиазе и кистах поджелудочной железы - глюкозурия возникает более или менее заметно.

Повреждения данной железы, встречающиеся при диабете, различаются в зависимости от причины, которая их вызывает: травматические, токсические, микробные, опухолевые.

Чаще всего при вскрытии они обнаруживаются в форме жировой дегенерации, атрофии, склероза, стеноза и облитерации канала Вирсунга. Микроскопическое исследование показывает повреждения клеток железы - в целом они жировые или склеротические, а островки Лангерганса менее затронуты.

Но бывает так, что иногда при вскрытии диабетика не наблюдаются никакие повреждения.

Гликозурия приводит к гипергликемии, то есть к накоплению сахара в крови - в результате изменений поджелудочной железы, этот сахар превышает 2 г% и он выводится с мочой. Гликозурия является дискретной и преходящей, когда речь идет о лёгких нарушениях и наоборот, очень обильна и устойчива, когда речь идёт о прогрессирующем поражении желез – в этом случае количество сахара, удалённого за 24 часа, колеблется от 30 до 120 грамм.

Если в этих условиях возникает фебрильная болезнь, уровень глюкозы в моче уменьшается и даже исчезает в момент смерти.

Гипергликемия, которая приводит к попаданию большого количества воды в организм, вызывает полидипсию, иногда в колоссальных количествах (6, 8, 10 л или даже больше в день).

Полидипсия приводит к обильной полиурии, пропорциональной количеству принятой жидкости: 6, 8, 10 л или более в течение 24 часов. Прозрачная, слегка окрашенная моча имеет плотность от 1030 до 1050, в зависимости от содержания сахара в ней.

Полидипсия добавляется к полифагии; пациент съедает порции пищи, превышающие норму в три раза.

Однако, хотя пациенты чрезмерно питаются, они худеют, подкожный жировой слой исчезает, кожа высыхает, истончается и появляются морщинки.

Также страдает память, уменьшается интеллектуальная способность, сексуальная потенция падает, а мышечная сила уменьшается с каждым днем.

К этим симптомам иногда добавляются стеаторея и липурия, характеризующиеся наличием жиров в кале и моче; у некоторых диабетиков можно выделить большое количество жиров в крови.

Эволюция и продолжительность диабетического синдрома значительно различаются. Его исчезновение зависит от возврата к нормальному состоянию измененных элементов или их разрушения; таким образом, например, некоторые микробные панкреатопатии приводят к заживлению, тогда как новообразования железы всегда приводят к летальному исходу.

При хронических расстройствах наступает функциональная недостаточность органа, что приводит к смерти в течение 1-5 лет.

В этом случае ослабление и астения постоянно возрастают и у пациента возникает либо коллапс, либо диабетическая кома или туберкулёз легких.

Диагноз этого синдрома, как правило, прост и делается путём анализа мочи.

Его прогноз, тяжёлый в мимолётных случаях, наоборот, очень серьёзный, если диабет становится постоянным и прогрессирующим.

Лечение диабетического синдрома различается в зависимости от причин заболевания.

Проглатывание свежей желудочной железы дало посредственные результаты.

Наиболее подходящим режимом для этого синдрома является отказ от продуктов вызывающих поражение железы и замена их другими, которые могут перевариваться пищеварительными соками.

Из работ, опубликованных Паулеску в период с 1899 по 1912 год, выясняется, что он проанализировал не только клинические работы, но и экспериментальные, опираясь на собственную концепцию этиопатогенеза этого заболевания, в центре которого он ставит «эндокринные выделения поджелудочной железы», все ещё не доказанные, но предполагаемые многими авторами.

Мы должны упомянуть здесь, что в то время природа эндокринной секреции панкреаса была совершенно неопределенной. Более того, белковая природа казалась наименее вероятной. Считается, что это довольно специальное химическое соединение, возможно простое, но с высоким биологическим воздействием. Это объясняет, почему многие исследователи с помощью методов, предусмотренных для получения «антидиабетического принципа», пытались прежде всего удалить белковые вещества. Единственные известные в то время гормоны, секретин и адреналин, считались «незащищенными» по своей природе. Очевидно, что их молекулярная структура была ещё неизвестна. Понятие «внутренняя секреция поджелудочной железы», таким образом, плавало в общей туманности. Это объясняется попыткой Паулеску лечить больных диабетом со свежей поджелудочной железой, когда он работал врачом в медицинском учреждении Вефлеемская больница в Бухаресте, впоследствии Институт эндокринологии. Внимание клинициста было обращено к лабораторным исследованиям, единственные, способные пролить свет на этиопатогенез страшной болезни, в то время ужасным образом уносящая тысячи жизней. Сегодняшний читатель должен представить, что наступление диабета в детстве или в подростковом возрасте приравнивается к приговору о медленной смерти в тяжелой диабетической коме в присутствии беспомощных врачей. Из сообщений того времени мы знаем, что Паулеску проявил огромную чувствительность ко всему, что означало человеческие страдания, так что его приверженность в борьбе с неинфекционными заболеваниями имела мотивацию не столько «научную» в строгом смысле этого слова, сколько особенно «гуманистическую». Постепенно идея открытия антидиабетического гормона станет навязчивой и она не покинет его до конца жизни. Трудно определить точную хронологию исследований, проведенных им по выяснению роли поджелудочной железы и печени в этиопатогенезе сахарного диабета, в первую очередь из-за того, что весь архив, в котором хранились записи, тетради и заметки об исследованиях, были уничтожены в конце четвертого

десятилетия. Вся документация хранилась в строгом порядке, оставленном Паулеску одному из его учеников, доктору В. Трифу, который опасаясь проверок со стороны карательных органов, сжёг весь архив.

Об этом эпизоде рассказал доктор Константин Анджелеску, племянник Паулеску по линии сестры и ассистент кафедры физиологии, который до своей смерти в 1990 году останется ангелом-хранителем наследия ученого. К сожалению ему так и не удалось востановить весь архив и таким образом многие хранившиеся ценные рукописи пропали навсегда.

Глава 15.

Экспериментальные данные о гликогенной функции печени

Первая серия экспериментов, проведенных Паулеску, касалась изучения гликогенической функции печени. Хотя публикации на эту тему появляются только в 1911 году, в «Annales de Biologie de Paris», можно полагать, что они написаны до 1907 года, поскольку в «Курсе физиологии» вышедшая в том же году, утверждается, что когда «поджелудочная железа больше не функционирует, печень не фиксирует глюкозу в форме гликогена». Некоторые данные также появляются в III-м томе Трактата о медицине Лансеро-Паулеску от 1912 года. Тем не менее, Паулеску провел их всесторонний анализ во втором томе «Трактата медицинской физиологии».

Отметим здесь, что уже в 1916 году он пришёл к выводу, что гликогеновый ответ печени зависит от «внутренней секреции поджелудочной железы» (с. 344). На следующей странице, которая касается регулирования уровня сахара, он ставит вопрос:

«Есть ли регулятор глюкозы в крови?

Точно неизвестно, но то, что приписывается печени, в действительности относится к поджелудочной железе.

Во время этих исследований Паулеску подробно описывает «неоглюкогеническую» функцию печени путём превращения белков в углеводы (гликоген), процесс, который, по его экспериментальным данным, кажется невозможным, начиная с липидов.

Чтобы определить более точное время или тот момент, когда он убедился в фундаментальной роли поджелудочной железы в гликемическом гомеостазе, мы вернемся к серии экспериментов, проведенных им между 1913 и 1916 годами с точными выводами:

«После полной абляции поджелудочной железы способность печени удерживать гликоген значительно снижается».

Менее поражён мышечный гликоген, и вовсе не затронутым остаётся миокард. Это открытие заставляет его утверждать: «У собак с панкреатэктомией способность тканей хранить гликоген полностью не уничтожается, а только снижается. Это сопутствующее явление- то есть это

следствие, а не причина диабета» (стр. 317).

Где-то, между 1900 и 1911 годами, Паулеску разработал оригинальную хирургическую технику для полного удаления поджелудочной железы (при индукции панкреатического диабета), иногда связанную с удалением доли печени, чтобы установить влияние панкреатэктомии на гликоген.

Последний метод использовался в работах, опубликованных им в последующие годы. В одной из них, в 1919 г. совместно с К. Михайлеску [137], одним из его учеников, защитившим докторскую диссертацию «О гликогенической функции печени», мы находим следующий вывод:

«При сахарном диабете способность тканей фиксировать гликоген остаётся, так сказать, нетронутой, в отличие от того, что происходит при диабете путём удаления поджелудочной железы, где эта функция снижена».

Заметное снижение гликогенной функции печени у собак с диабетом после панкреатэктомии является заключением работы, опубликованной в следующем году [138]. Однако следует помнить, что эти эксперименты, опубликованные в 1919–1920 годах, были выполнены до 1916 года, но их публикация была отложена из-за войны.

Из личных сообщений Паулеску, опубликованных во втором томе «Трактата медицинской физиологии», выясняется, что ещё в 1916 году он пришёл к выводу о существовании в поджелудочной железе субстанции внутренней секреции, в экстракте вещества, полученном им через - оригинальный метод, на собаку с панкреатэктомией. Он называет ее антидиабетическим гормоном, который физиологически и фармакодинамически характеризуется как **Панкреин**.

Глава 16.

Трактат по медицинской физиологии: 1920 г.

Поскольку во время войны Бухарест был оккупирован немецкими войсками, университеты прекратили свою деятельность, а лаборатория Паулеску на первом этаже медицинского факультета была закрыта. Также не было возможности отправить свои работы для публикации в Париж или Льеж. В этой ситуации он запирается дома в своём кабинете и пишет на французском языке 3 тома «Трактата медицинской физиологии», в которых впервые публикуются в исчерпывающей форме его основные исследования по физиологии гликогена печени, экспериментального диабета, его этиопатогенеза и последствий введения экстракта панкреаса.

Далее мы попытаемся уточнить наиболее значимые данные, полученные за этот период. Не будем ссылаться на работы, опубликованные им в 1921 году, касающиеся открытия эндокринной секреции, но только на те, которые были опубликованы в 1920 году во II-м томе «Трактата по медицинской физиологии» в первой его части.

Паулеску представляет обобщеные данные из литературы и из личного клинического опыта, а также своей собственной концепции этиопатогенеза сахарного диабета.

Далее мы представим наиболее важные страницы о сложных отношениях между поджелудочной железой и диабетом.

Стр. 240. ПОДЖЕЛУДОЧНАЯ ЖЕЛЕЗА

Глава 1 описывает морфологию железы (эмбриология, анатомия, гистология), физиологию, методы исследования и, наконец, экзокринные панкреатические синдромы, упоминая в заключении, что «диабетические панкреатические синдромы будут изучаться с помощью асимиляции».

«И далее между ацинусами, внутри долей поджелудочной железы, мы наблюдаем местами особые гистологические образования - тельца Лангерганса, имеющие яйцевидную форму и эквивалентный размер 3 или 4 ацинусов. Эти тельца образованы из богатого капиллярного рифа, - между которыми находятся эпителиальные клетки - с довольно обильной и зернистой протоплазмой, расположенные параллельно друг к другу и не оставляющей никакого центрального просвета, подобного ацинусам. Эти образования фактически лишены экскреторных каналов и в целом представляют собой железу с внутренней секрецией (Лагес»).

В подразделе 2 «**Физиология**» упоминается (стр. 243):

Поджелудочная железа выполняет две функции:

1. Железа с наружным выделением, продуцирующая панкреатический сок (пищеварительная функция);

2. Железа с внутренней секрецией, способствующая усвоению углеводов, а также, вероятно, жиров и белков (ассимиляционная функция).

До конца эта глава касается только пищеварительной функции.

Затем следует изложение главы VIII - **Печень**, (с. 255)

Когда он раскрывает физиологию печени, то упоминает, что при ассимиляции пищевые вещества претерпевают некоторые модификации.

Затем следует короткая часть, состоящая всего из 6 страниц (283-288), озаглавленная «Явления поглощения». Последний абзац касается поглощения углеводов:

«Углеводы в рационе (крахмал, сахароза, лактоза), подвергшись действию пищеварительных соков (слюны, соков поджелудочной железы и кишечника), превращаются в моносахариды (глюкоза, левулоза, галактоза) и, абсорбируясь, проникают в кровь; однако они все ещё претерпевают некоторые изменения при прохождении через стенку кишечника, так как кровь содержит одну только глюкозу. Во время всасывания углеводов в крови воротной вены содержится до 4 г

глюкозы на литр. Содержание её в лимфатической плазме в этих условиях значительно не увеличивается (с. 288)

Наконец, глава IV, пожалуй, самая обширная и самая важная из всех, озаглавленная «Феномен ассимиляции» (с. 289). После введения на 5 страницах, относящихся больше к кишечному усвоению питательных веществ (белков, углеводов и липидов), он впервые вводит в историю медицины понятие «ассимилирующий механизм». Здесь он включает, действительно, эндокринную часть железы, печень (со своей гликогенной функцией), затем железы, которые выделяют контррегуляторные гормоны участвующие в процессах усвоения пищи. К ним относятся щитовидная железа, надпочечники, гипофиз, эпифиз, тимус и селезёнка.

Подраздел I, «**Ассимиляция поджелудочной железы**», безусловно, самый важный из всех, в общей сложности содержит 47 страниц! Эту целую главу можно цитировать не только для данных об эндокринной секреции поджелудочной железы, но и для тех, что посвящены теме «Ожирение», где раскрывается связь с «жировым диабетом». Вот как интерпретируется данная форма диабета (стр. 331):

«Среди других, чаще всего, ожирение становится гликозурическим, - как будто два состояния (ожирение и жировой диабет) являются двумя последовательными фазами одного и того же патологического процесса».

Ниже приводится чрезвычайно интересная собственная интерпретация патогенеза ожирения, которая, как считается, связана с изменением функций ассимиляции поджелудочной железы. Мы остановимся на этом позже. Здесь упоминаем только терапевтические показания:

«... потребление углеводов должно быть сокращено – без его подавления (небольшое количество хлеба, мало картофеля, мало или совсем без сахара), – и заменить их белком».

Прежде чем говорить об ассимилирующей поджелудочной железе, давайте кратко обратимся к следующей главе II. - «**Ассимилирующая печень**». И эту главу стоило бы воспроизвести в полном объеме, поскольку между страницами 345 и 353 содержатся его личные данные, имеющие такую же ценность и точность, как и сведения об ассимилирующей поджелудочной железе, поэтому мы подробно воспроизводим некоторые из самых важных отрывков:

«*Гликоген накапливается в клетках печени. По-видимому, этой фиксации способствует внутренняя секреция поджелудочной железы*» (стр. 344). В поддержку этой идеи Паулеску приходит с многочисленными экспериментальными данными, благодаря которым он, несомненно, демонстрирует, что источником печеночного гликогена являются пищевые углеводы, но только при наличии эндокринной секреции гормона.

Возвращаемся к самому важному подразделу, начинающемуся на странице 394 и озаглавленному «**Ассимилятор поджелудочной железы**». После краткого введения автор рассматривает панкреатические синдромы, начиная с «диабета». Все 35 страниц могут быть воспроизведены без каких-либо исправлений и дополнений и, возможно, без необходимости комментировать их. Личные исследования занимают более трех четвертей всего представленного материала, что позволяет сделать следующий вывод:

«*Подавление* ***ассимиляционной функции*** *поджелудочной железы (внутренней её секреции) является причиной диабета*.

Эти экспериментальные факты также доказывают, что травма нерва – вызванная хирургическим вмешательством по удалению этой железы – не имеет ничего общего с генезом диабета» (стр. 297).

Далее следует глава **Этиология** (стр. 297), где мы можем найти почти всё, что нам известно в настоящее время о вторичном диабете: расстройства поджелудочной железы травматического происхождения (в частности, кровоизлияния), токсические панкреатопатии (сопровождающиеся жировой дегенерацией ацинарного эпителия), микробный панкреатит Во всех этих случаях возникает более или менее выраженная глюкозурия.

В подразделе **Патогенез** представлены следующие гипотезы:

Чрезмерное образование глюкозы, идея, поддерживаемая Chauveau и Кауфманн, возникает в печени под возбуждающим действием нервной системы. Паулеску опровергает эту гипотезу следующим образом:

«Эта полностью искусственная конструкция разрушается перед лицом единственного экспериментального факта, а именно: после удаления поджелудочной железы животное становится диабетиком, даже если печень иннервируется».

Личная гипотеза о дефекте усвоения пищевых веществ - это следующая глава, из которой мы воспроизводим некоторые отрывки: «Поджелудочная железа является одновременно переваривающей и ассимилирующей и действует на все компоненты пищи: белки, углеводы и липиды». Местом действия, по-видимому, является печень, потому что только тогда внутренний секрет поступающий через воротную вену встречает пищевые вещества, поступающие из кишечника через другие ветви воротной вены. Чтобы объяснить влияние панкреаса на три метаболизма, Паулеску выдвигает гипотезу о том, что её эндокринная секреция будет опосредовать образование в крови глюко-липидно-белкового комплекса, названный им плазмином. В отсутствие этой эндокринной секреции три принципа питания остаются диссоциированными и больше не могут функционировать.

Очевидно, такая интерпретация верна лишь отчасти. Это правда, что эндокринная секреция поджелудочной железы действует на все промежуточные обмены веществ, но не в результате образования плазмина.

Однако последние могут быть идентифицированы в глюко-липопротеиновых комплексах, присутствующих в крови, но мы утверждаем, что Паулеску описал тонкий механизм действия железы (инсулина), но не его рецепторов. С другой стороны, Блисс [21], игнорируя исключительную интерпретацию, которую предлагает Паулеску как патогенетический механизм диабета, не забывает ссылаться на «гипотезу плазмина», тем самым пытаясь принизить заслуги блестящего исследователя.

Затем в этой главе обсуждается роль нервной системы в возникновении болезни. Потом представлены подглавы, посвященные патологической анатомии, симптоматике и лечению. Вот что он пишет о лечении:

«Лечение диабета варьирует в зависимости от причин заболеваний панкреаса, которые его определяют.

Проглатывание свежей железы или введение её в виде промывок дало посредственные результаты. Наше экспериментальное исследование показало (см. Ниже), что только внутривенная инъекция экстракта железы снижает гипергликемию и часто снижает глюкозурию до нуля.

АССИМИЛЯТОРНЫЙ АППАРАТ

I. АССИМИЛЯТОРНАЯ ПОДЖЕЛУДОЧНАЯ ЖЕЛЕЗА (стр. 294)

Мы выделили роль, которую железа играет через свою внешнюю секрецию в переваривании пищевых веществ.

Однако этот орган выполняет - через свою внутреннюю секрецию - вторую функцию, независимую от первой. Действительно, он снова действует на вещества, уже переваренные и усвоенные, модифицируя их в усвояемых.

Эта функция нарушается в результате подавления (патологического или экспериментального) поджелудочной железы и представляют собой особый синдром, называемый диабетом.

Таким образом, диабет возникает в результате функциональной недостаточности ассимилирующей части панкреаса.

СИНДРОМЫ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Диабет

Исторически - в 1877 году Лансеро опубликовал важное открытие - как физиологическое, так и патологическое, - которое позволило нам понять роль поджелудочной железы в таком неясном процессе как усвоение пищи.

В первой статье опубликованной в журнале Медицинской академии

(1877 г.) он подтверждает два факта (склероз и литиаз поджелудочной железы с последующей атрофией) и заявляет о «причинной связи между тяжелыми заболеваниями железы и особой формой диабета».

Данный диабет, который он называет худым или панкреатическим, - характеризуется «относительно внезапным началом» - за которым следует быстрая и значительная потеря веса, - сопровождающееся неутолимым аппетитом, сильной жаждой, полиурией и глюкозурией, а при вскрытии обнаруживается атрофия или, скорее, почти полное разрушение органа.

***Экспериментальный диабет**. За полным удалением поджелудочной железы немедленно следует тяжелый и очень тяжелый диабет. Он определяется значительным накопленем в крови глюкозы (гипергликемия), а также некоторых несовершенно усваиваемых белков и липидных продуктов. Это приводит к гликозурии, азотурии и ацетонурии - и проявляется через полифагию, полидипсию и полиурию. Хотя у животного увеличен аппетит и оно быстро и в огромных количествах глотает пищу – тем не менее худеет на глазах и вскоре становится как скелет после чего наступает смерть.*

Очень часто хирургические раны (при лапаратомии) не заживляют, несмотря на строгие меры предосторожности при асепсии. В любом случае, их лечение медленное и неполноценное.

Частичная абляция поджелудочной железы не вызывает диабета, если фрагмент, оставленный на месте, представляет собой не менее десятой её части. Опыт ещё раз показывает, что пищеварительная часть не вмешивается - как инкреторная - в генез диабета. На самом деле, лигалура с резекцией выводных протоков – подобно обструкции этих каналов путём инъекции коагулянтных веществ – не вызывает глюкозурию.

Кроме того, удаление дуоденальной части органа также не приводит к диабету - это приводит к тому, что экскреторный фрагмент дукты, остающийся в брюшной полости, перестаёт сообщаться с двенадцатиперстной кишкой.

Дополнительные доказательства были предоставлены Минковским и Гедоном. Эти экспериментаторы выполнили подкожную пересадку части поджелудочной железы и удалили остальную часть. Но этот синдром снова возникает, как только трансплант удалён.

Таким образом, именно подавление ассимиляционной функции железы (внутренней секреции) вызывает диабет.

Эти экспериментальные факты в то же время доказывают, что травма нервов, возникшая во время операции по удалению железы, не имеет ничего общего с генезом диабета.

Наконец, на странице 312 начинается следующая 15-страничная глава под названием «**Личные исследования**».

Настало время сделать небольшое отступление относительно «хронологии экспериментов» Паулеску, прерванные на 4 года из-за Первой

мировой войны. Следует помнить, что в этот период он пишет один только-III-й том «Трактата медицинской физиологии», насчитывающий 932 страницы, который выходит в 1921 году. Представлены главы «Феномены взаимоотношений», «Медицинская морфофизиология (явления репродукции)», заканчивающиеся философской главой, озаглавленной "В чём причина жизни?" Я не буду пытаться анализировать этот чрезвычайно сложный объем, занявший много месяцев тяжелой работы, по-видимому, не связанной с его исследованиями эндокринных функций.

Хронологически говоря, в конце 1920 г. Паулеску завершает второй этап исследований, начатый в 1916 г., подробно изложенный во втором томе «Трактата по медицинской физиологии». Мы не знаем, сколько экспериментов он провёл до 1916 года, а затем в 1920 году, поскольку его результаты, касающиеся индивидуального изучения физиологических свойств «антидиабетического гормона», присутствующего в экстракте, согласно его выражению, «иллюстрируются», воспроизводя эксперимент. Таким образом, в «Трактате медицинской физиологии» (стр. 321-327), только 4 эксперимента, датированных между 24 ноября и 1 января, проводятся без указания года.

В 4-м томе он экспериментально демонстрирует гипогликемические и анаболические эффекты экстракта поджелудочной железы у собаки с диабетом, приводящие к «исчезновению симптомов». Фармакодинамика экстракта также описана с указанием времени его продолжительности. На этом этапе Паулеску твёрдо убеждён, что открыл «антидиабетический гормон», названный «панкреином», упомянув, что это открытие проливает новый свет на патогенез диабета и на его лечении».

Следующая глава содержит наиболее значительную часть его исследовательского более чем 20-летнего опыта.

Персональные данные представлены в 3 подразделах, озаглавленных:

- *Гликоген при диабете, выделяемый поджелудочной железой* (с. 312);

- *Гликоген при флюорозном диабете* (с. 318) и

- *Инъекция экстракта поджелудочной железы в периферическую вену* (с. 328).

В первой из этих глав глава Паулеску подробно описывает технику полной абляции панкреаса (с. 313).

I. Удаление поджелудочной железы

(Вкратце мы опишем его опыты, которые он проводил).

1. Удаление панкреаса при помощи существующих в то время хирургических методов,где автор тщательно описывает технику хирургических манипуляций, но мы не остановимся на них детально. Всё сводится к панкреатэктомии с обрезанием протоков Вирсунга и Санторини. Операция занимала около получаса, то есть:

- 5 минут, чтобы удалить долю печени;
- 15 минут для панкреатэктомии;
- 10 минут для зашивания операционного поля.

Чтобы иметь возможность работать в хороших условиях, необходимо использовать молодых собак весом от 8 до 12 кг - потому что они имеют малоустойчивую соединительную ткань и очень рыхлые доли поджелудочной железы. Более того, у этих животных селезёночная конечность железы расположена не очень глубоко и её можно легко удалить ».

С помощью этой техники мы провели две серии экспериментов:

1. В первой серии на двух собаках, я выполнил полное удаление панкреаса. В то же время удалена доля печени, из которой взято 25 г гликогена.

Животное держится голодным до самой смерти и получает только воду.

После смерти проводят вскрытие и собирают 25 г печени и много миокарда и мышц для дозирования гликогена.

В итоге:

У собаки весом 10540 г оперируемой после 9 дней поста обнаруживается:

моча - в течение 24 часов, предшествовавших операции- количество: 300 cm^3. Плотность: 1010; Глюкоза: 0; Мочевина: 13 г 500;

за последующие 24 часа: количество: 300 cm^3. Плотность: 1052; Глюкоза: 0, г 9; Мочевина: 5 г. 625;

в течение 24 часов, предшествующих смерти: количество: 240 cm^3. Плотность: 1008; Глюкоза: 0; Мочевина: 3 г 600. Собака умерла после операции в течении 16 дней. Её вес уменьшился до 5450 г.

Результат. - Печень не содержит гликогена ни при удалении поджелудочной железы, ни при вскрытии.

Мышцы при вскрытии не содержат гликогена.

Миокард содержит 550 на 100 г органа.

Этот этап состоял из двух серий опытов на 11 собак. Я выполнил полное удаление железы - в то же время была удалена доля печени, чтобы дозировать гликоген.

Сразу животное кормят в течение двух недель с различными сахарами: левулезой, сахарозой и лактозой. Затем собирают 25 $см^3$ крови.

«Выводы. После полной абляции железы способность печени очищать гликоген значительно снижается. Тем не менее, она не полностью уничтожена – тогда как в некоторых условиях количество фиксированного гликогена может возрасти от 0 до 800 г и даже до 2,985 г на 100 г органа.

То же самое можно сказать и о мышцах.

Что касается миокарда, его способность фиксировать гликоген остаётся нормальной и сохраняется до смерти (16 дней после операции).

В результате. способность тканей формировать и хранить гликоген не исчезает. Это доказывает что данный условный фактор является лишь следствием, а не причиной диабета

Более того, если сахар больше не может храниться в тканях, как в нормальном состоянии, то молекулы глюкозы не ассимилируются.

II. Личные исследования.

Гликоген при флюорозном диабете (Paulescu and Mihailesco - C.R. от Биологического общества. 1920).

Мы стремились изучить способность тканей фиксировать глюкозу в форме гликогена, при флюорозном диабете, и сравнить это с тем, что происходит, если удаляется поджелудочная железа.

После представления метода и экспериментов Учёному Совету, Паулеску делает следующие обобщения:

«Выводы: - при флюорозном диабете, способность тканей фиксировать гликоген остается неизменной - вопреки тому, что происходит при депанкреатизированном диабете.

Эта глава заканчивается чрезвычайно важным замечанием о точной датировке его экспериментов.

«Война помешала продолжить эксперименты и окончательно доказать выдвинутую нами вышеуказанную гипотезу о роли поджелудочной железы в ассимиляции.

В настоящее время мы находимся в процессе контроля и завершения нашего исследования по этому важнейшему вопросу. Здесь мы сообщаем краткое изложение некоторых опытов, которые указывают направление наших дальнейших исследований.

III. Личные исследование *(стр. 321-327)*

Способ и методика получения экстракта поджелудочной железы. *Берём молодых собак и после дозирования глюкозы крови и мочи - поджелудочная железа полностью удаляется. Затем принимаются меры предосторожности при асепсии, железу нарезают в стерилизованную емкость. К ней добавляют стерильную дистиллированную воду и после перемешивания добовляется лёд.*

Через 24 часа этот разбавленный раствор фильтровали через двойной стерильный тариатановый фильтр с добавлением 7/1000 солевого раствора в фильтрат.

Приготовленный таким образом экстракт вводится в наружную яремную вену.

Однако перед инъекцией из сонной артерии берётся 24 см^3 крови для дозирования глюкозы и 10 см^3 для дозирования мочевины. Кроме того, 25 см^3 и 10 см^3 крови собираются для дозирования глюкозы и мочевины сразу после инъекции - затем через час - и так далее.

Отделение глюкозы от крови производится спиртом 96 градусов. Дозировка в крови и моче определяется общепринятыми методами.

Выделение мочевины из крови проводится тем же методам, что и для глюкозы, дозирование осуществляется с помощью гипобромита натрия.

Первый опыт - 12 ноября *- молодая собака весом 6500 г, температура 38,5°С, даётся ежедневно 500 г пищи и воду по усмотрению.*

24 ноября *- животное весит 5600 г. Температура 35°С.*

Со вчерашнего дня было получено 150 cm^3 мочи без глюкозы. Плотность

1031. Мочевина 13 г на 1000 см³.

В качестве наркоза применяется хлороформ и набирается 25 см³ крови из яремной вены, содержащей 0,7 г глюкозы на 1000 см³.

Вся поджелудочная железа затем удаляется. После операции температура падает до 35°С, но через час она поднимается до 35,5°С.

Удалённую поджелудочную железу измельчают в специальную посуду.

***25 ноября** - общее состояние собаки очень хорошее*

Препарат хранится 24 ч в контейнере со льдом, затем фильтруется через двойной компресс и добавляется 0,7 г соли.

Животное спит, и из сонной артерии берется 25 cm³ крови, содержащей 1,58 г глюкозы на 1000 см³.

Результаты внесены в следующую таблицу:

Резекция поджелудочной железы	***Инъекция***	***Кровь Глюкоза. /1000cc***	***Мочевина***	
			Глюкоза. /1000cc	***Мочевина /1000cc***
До		*0,70 г*	*0*	*13,00 г*
После	*До*	*1,58 г*	*70,00 г*	*34,00 г*
-	*Сразу после*	*1,40 г*	*-*	*-*
-	*После (1/4 ч)*	*1,04 г*	*-*	*-*
-	*После (1 ч)*	*0,26 г*	*0*	*?*

Второй опыт. 29 ноября. Молодую собаку весом 8200 г помещают в клетку. Собирается моча

30 ноября. Моча: 570 cm³. Плотность: 1026.

Глюкоза: 0. Мочевина: 10,759 г (18,7 г на 1000 cm³).

1 декабря. Моча: 225 cm³. Плотность: 1040. Глюкоза 0. Мочевина: 7,3125 (32,5 г в 1000 cm³). Выпила всего 50 cm³ воды.

2 декабря. Моча. Количество 235 cm³. Плотность: 1029. Глюкоза: 0. Мочевина: 5,9925 г (25,5 на 1000 cm³).

Животное весит 7600 г. Температура: 38,5.

Поджелудочная железа полностью удалена. После операции температура падает до 34,2°С.

Массу измельчают в контейнер. Вес 20 г. Добавляем 100 cm³ дистиллированной воды и кладём на лед.

3 декабря. Общее состояние собаки очень хорошее.

В массу железы, которую оставили на 24 часа в дистиллированной воде со льдом добавили 0,7 г NaCl и профильтровали через двойной компресс

тарлатана.

Животное спит. Из сонной артерии забирвют 25 cm^3 крови. Кровь содержит 2,70 г глюкозы на 1000 cm^3.

В наружную яремную вену, через канюлю, вводится фильтрат (70 cm^3) в течении 22 минут.

Через час после инъекции в крови сонной артерии содержится 1,58 г глюкозы на 1000 cm^3.

Через два часа после введение в крови 1,04 глюкозы оседает в фильтрат на 1000 cm^3.

Взяли ещё 25 cm^3 крови, обработанная спиртом 96 градусов, подкисленная 3 каплями HCl. Результат тот же (1,04 глюкозы).

Моча. - Со вчерашнего дня собака выделила 200 cm^3 мочи.

Плотность: 1020.

Перед инъекцией животное исследуют и получают 180 cm^3 мочи. Плотность: 1060. Глюкоза: 11,79 г (65 500 г в пределах 1000 cm^3). Мочевина: 6,48 г (36 г на 1000).

После инъекции глюкоза: 0,35 г (70 г на 1000 cm^3).

Через два часа после инъекции животное снова исследуют и получают 10 cm^3 мочи. Глюкоза: 0,175 г (17,5 г на 1000 cm^3). Мочевина: 0,325 г (32,5 г на 1000 cm^3).

Температура в 10 часов - 38°C; в 13 ч - 38,2°C; в 4 вечера: 38,2°C; в 18 ч 30 мин (после инъекции) - 38,2°C.

4 декабря. Общее состояние отличное. Собака съела 55 г хлеба и выпила 300 cm^3 воды: Темература: в 13 ч – 38,2°C; в 16 ч – 38,2°C.

Эта кровь содержит 2,08 г глюкозы на 1000 cm^3. Было получено 130 cm^3 мочи. Плотность: 1070. Глюкоза, 7,85 г (54,5 г на 1000 cm^3). Мочевина: 8,125 г (62,5 г на 1000 cm^3).

5 декабря. Общее состояние хорошее. Животное сьела 20 г хлеба, но не пила воду.

Было получено 120 cm^3 мочи. Плотность: 1080. Глюкоза 8,9 г (74 г на 1000 cm^3). Мочевина: 7,260 г (60,5 г на 1000 cm^3).

6 декабря. Общее состояние остаётся хорошим.

Собака была исследована. Было получено 155 cm^3 мочи. Плотность: 1070. Глюкоза: 12,865 г (83 г на 1000 cm^3). Мочевина: 9610 г (60 г на 1000 cm^3).

После этого в крови (25 cm^3) из сонной артерии выявили 2,62 г глюкозы на 1000 cm^3. Собака была усыплена.

Вскрытие. - Отсутствие нагноения в брюшной ране и в эпиплооне, которые заменили полностью отсутствующую часть железы. Печень бледно-жёлтая. Легкие в норме; Есть редкие красные пятна, намного меньше чем кончик иглы на различных долях двух лёгких. Мочевой пузырь пуст.

Результаты. - *Результаты внесены в следующую таблицу:*

Резекция поджелудочной железы	*Инъекция*	*Кровь Глюкоза. /1000cc*	*Мочевина*	
			Глюкоза. /1000cc	*Мочевина. /1000cc*
До		*1,22 г*	*0*	*25,5 г*
После	*До*	*2,70 г*	*65,5 г*	*36,00 г*
«	*После (1 h)*	*1,58 г*	-	-
«	*После (2 h)*	*1,04 г*	*17,5 г*	*32,5 г*
«	*После (24 h)*	*2,08 г*	*54,5 г*	*62,5 г*
«	*После (2 дня)*	-	*74,0 г*	*60,5 г*
«	*После (3 дня)*	*2,62 г*	*83,0 г*	*60,0 г*

Третий опыт. 20 декабря. Молодая собака весом 9500 г помещается в клетку. Собирается моча.

22 декабря. Животное весит 9500г. Температура 38°C.

Спит после хлороформа. Забор крови -25 см^3 из яремной вены.

После операции температура падает до 34°C. Удалённую поджелудочную железу - 12,5 измельчают в сосуд Латапие. Добавляется 125 см^3 дистиллированной воды и на всё кладется лёд.

23 декабря. Общее состояние собаки очень хорошее.

Взяли измелченную железу - которая была на холоде в течение 24 часов (с дистиллированной водой) - и добавили 0,9 г NaCl. Затем её фильтровали через двойной тарлатановый фильтр.

Животное спит. Из сонной артерии берутся 25 см^3 крови. Глюкоза составляет 2,62 г.

Через канюлю вводят в яремную вену фильтрат в течении 22 минут. Эта инъекция началась в 10:30 утра.

Через один час после завершения инъекции (в 12 часов) забирают 25 см^3 крови из сонной артерии. В ней содержится 1,04 г глюкозы на 1000 см^3.

Через 6 часов после инъекции (в 4:30 утра) из сонной артерии брали 25 cm^3 крови. Она содержит 1,40 г глюкозы на 1000 cm^3.

Через 8 часов после инъекции (в 6:30 утра) из сонной артерии берем 25 cm^3 крови. Она содержит 1,40 г глюкозы на 1000 cm^3.

Моча. - Вчера собака выделила 500 см^3 мочи. Плотность: 1032. Глюкоза: 28,5 г (57 г, на 1000 см 3). Мочевина: 17,5 г (35 г, 1000 cm^3).

Через час после инъекции (в полдень) животное обследуют и получают 20 см^3 мочи. Глюкоза: 0,4 г (20 г, на 1000 cm^3). Мочевина: 0,24 г (12 г, 1000 см^3).

Через 6 часов после инъекции (в 16:30) собака выделяет 90 см^3 мочи. Плотность: 1020. Глюкоза: 0,1039 г (1,155 г на 1000 cm^3). Мочевина: 2,52 г (28 г, на 1000 см^3).

Через восемь часов после инъекции (в 18:30) животное снова исследуют и получают 30 см^3 мочи. Глюкоза: 0,078 г (2,62 на 1000 cm^3). Мочевина: 0,78 г

(28 г на 1000 см 3). Температура 38, 7°C; через 1 ч после введения: 36,3°C, - в 12 часов: 38°C, в 16.30 – 39°C, 18:30 – 39°C, в 19:30 – 38,9°C. Собака выпила 200 $см^3$ воды.

24 декабря. Общее состояние хорошее.

Животное спит. Забирают из сонной артерии 25 $см^3$ крови.

Эта кровь содержит 2,96 г глюкозы на 1000 $см^3$.

Моча. Вчера собака мочилась 500 $см^3$. Плотность мочи: 1050. Глюкоза: 24 г (48 г на 1000 $см^3$). Мочевина: 24,25 г (48,5 г, 1000 $см^3$).

Температура: 38°C, в 13:00 – 38°C, в 15:00 ч и в 17:00 – 39°C.

Собака выпила 450 $см^3$ воды и съела 30 г хлеба.

Затем животное было использовано для другого опыта

Результаты внесены в следующую таблицу:

Резекция поджелудочной железы	***Инъекция***	***Кровь Глюкоза./1000cc***	***Мочевина***	
			Глюкоза. /1000cc	***Мочевина ./1000cc***
До		*0,88 г*	*0*	*25,5 г*
После	*До*	*2,62 г*	*57,00 г*	*35,00 г*
«	*После (1 h)*	*1,04 г*	*20,00 г*	*12,00 г*
«	*После (6 h)*	*1,40 г*	*1,15 г*	*28,0 г*
«	*После (8 h)*	*1,40 г*	*2,62 г*	*26,0 г*
«	*После (24 h)*	*2,96 г*	*48,00 г*	*48,5 г*

Четвертый опыт. **29 декабря.** Молодая собака весом более 10 700 г. помещается в клетку

30 декабря. Температура: 38°C.

Животное спит после хлороформа и собирается из яремной вены 25 $см^3$. крови. Она содержит 0,35 г мочевины.

Затем выполняется полное удаление поджелудочной железы. После операции температура упала до 35,4°C. Удалённую железу измельчают в контейнере Латапье. Гомогенат весит 13 г. Добавляется 130 $см^3$ дистиллированной воды и лёд.

31 декабря. Общее состояние собаки хорошее.

В массу ткани, которая была в течение 24 часов в дистиллированной воде со льдом, добавляют 0,9 г NaCl и фильтруют через двойной тарлатановый фильтр.

Животное засыпает, опять берётся из сонной артерии 10 $см^3$ крови. Она содержит 0,75 г мочевины на 1000 cm^3.

Канюлей вводят в яремную вену фильтрат (100 мл) через 15 минут.

Через час после завершения инъекции собирают из сонной артерии 10 см^3 крови. Эта кровь содержит 0,65 г мочевины на 1000 cm^3.

1 января. В 8:30 утра, то есть через 14 часов после инъекции берётся из сонной артерии 25 см^3 крови, которая содержит 0,85 г мочевины на 1000 см^3.

Во время обеда, то есть через 18 часов после инъекции, берут из сонной артерии 10 см^3 крови. Эта кровь содержит 1,125 г мочевины на 1000 cm^3.

Затем собака используется для другого опыта.

Результаты занесены в следующую таблицу.

Резекция поджелудочной железы	***Инъекция***	***Мочевина в крови /1000 сс***
До		*0,35 г*
После	*До*	*0,75 г*
«	*После (1 ч)*	*0,65 г*
«	*После (14 ч)*	*0,85 г*
«	*После (18 ч)*	*1,125 г*

Выводы:

I. - Экстракт поджелудочной зелезы введённый в периферическую вену привёл к:

1. - уменьшению или даже временному подавлению диабетической гипергликемии, которое может переходить в гипогликемию;

2. – уменьшению и даже кратковременному подавлению глюкозурии;

3. - уменьшению мочевины в крови;

4. - уменьшению мочевины в моче.

Другими словами, внутривенное введение экстракта поджелудочной железы приводит к исчезновению симптомов диабета.

II. - Смягчение диабетического синдрома начинается сразу после инъекции. Это достигается максимум через 12 часов.

Это открытие, которое проливает новый свет на патогенез диабета, также дало нам ключ к лечению данного синдрома.

В настоящий момент мы пытаемся применить этот метод для лечения полученым нами фильтратом. Мы представим наши исследования по этому вопросу в следующей редакции Трактата.

Глава 17.

Статьи, опубликованные в парижском Compte Rendus des Seances de Societe de Biologie 23 июля 1923 г.

Третий этап исследований Паулеску начинается весной 1921 года. Продолжая свои исследования физиологических свойств панкреаса, он расширяет область своих исследований в других областях, на которых глубоко влияет «диабет поджелудочной железы», подчеркивая, помимо воздействия на углеводный и белковый обмен, антикетогенное действие экстракта.

В Парижском журнале Compte Rendu de la Société Biology, том LXXXV, вып. 27 (от 23 июля 1921 г.) опубликованы 4 работы Паулеску с которыми он публично выступал перед Биологическим обществом Бухареста на общих собраниях от 21 апреля, 19 мая, 9 и 23 июня.

В этих 4 сообщениях, которые фактически представляют 4 компонента единого целого, все действия экстракта поджелудочной железы описаны кратко, но строго систематизированно. В них они представлены как «пример» из 9 экспериментов, 4 из которых опубликованы в «Трактате по медицинской физиологии». Первый методически описывает влияние экстракта поджелудочной железы на биохимические параметры собаки с диабетом; последний опыт показывает результаты, полученные при введении экстракта нормальной собаке.

Таким образом, на этой стадии Паулеску получил очень важные дополнительные результаты: (1) демонстрация антикетогенного действия экстракта поджелудочной железы, (2) действие его на нормальное животное, показывающее, что антидиабетический гормон поджелудочной железы («панкреин») является «физиологическим» фактором эндокринной секреции, который участвует в метаболическом гомеостазе нормальных организмов.

Эти четыре сообщения, являясь короткими, дают только основные данные; экспериментальные примеры подтверждают выводы, которыми Паулеску, несомненно, демонстрирует присутствие антидиабетического гормона в поджелудочной железе.

Интерес к диабету в то время в нашей стране был, по-видимому, довольно небольшим. Свои исследования Паулеску предостовлял на другом, Европейском уровне, для которого в Бухаресте не легко было найти собеседников и, тем более сподвижников. Напротив, в Америке и Канаде этот интерес был ограничен из-за комерческого интереса к разработке нового антидиабетического препарата, который смог бы принести огромные прибыли. Бантинг, Маклеод и Бест воспользовались этой ситуацией, когда 30 декабря 1921 года на своём первом устном представлении данных, полученных ими, они посетили самых заинтересованных физиологов и диабетологов в Северной Америке, где интерес к диабету был несравнимо выше, чем в Бухаресте.

В одиночку Н.К. Паулеску продолжал доказывать, что активность экстракта железы, введённого в кровь диабетического животного, приводит к инкретированию панкреасом вещества оказывающего влияние не только на уровень глюкозы, но и на другие биохимические параметры. Мы попытаемся описать последовательно те эксперименты которые были предприняты в этом направлении для выявления основных симптомов диабета: 1. Увеличение концентрации глюкозы в крови (гипергликемия) и её появление в моче (глюкозурия); 2. Увеличение доли мочевины в крови и моче; 3 увеличение доли кетоновых тел в крови и моче.

Мы будем последовательно изучать влияние экстракта поджелудочной железы на содержание этих трёх веществ в крови и моче.

I. Глюкоза. Если экстракты панкреаса вводят в яремную вену диабетического животного, происходит уменьшение или даже временное подавление гипергликемии, которое будет заменено нормогликемией, а также снижение или даже временное подавление глюкозурии.

Эксперимент 1

Резекция поджелудочной железы	Инъекция	Кровь Глюкоза./1000cc	Мочевина Глюкоза./1000cc
До		г	
После - - -	До После- (немедленно) После (1/4 h) После (1 h)	г 1,40 г г 0,26 г	70,00 г - -

Те же самые эффекты, то есть уменьшение или временное подавление гипергликемии и глюкозурии, также наблюдаются при инъекции экстракта не в периферическую вену, а в ветвь портальной, например: мезентериальную венулу или в селезёночную. Это показывает, что прохождение через печень не препятствует действию вводимого экстракта.

Кроме того, в нормальных условиях панкреас проливает свою кровь в одну из кишечных ветвей воротной вены.

В качестве доказательства демонстрирующего то, что мы изложили, приводим третий опыт (см. ниже). Если у животного, страдающего диабетом вследствие абляции поджелудочной железы, экстракт вводят в яремную вену, то наблюдается значительное уменьшение мочевины в крови и в моче. В качестве доказательства приводим следующие два примера.

Если у животного, страдающего диабетом вследствие абляции поджелудочной железы, экстракт вводят в яремную вену, то происходит заметное уменьшение ацетонемии, так же как и ацетонурии. В качестве доказательства приводятся следующие ещё два опыта.

Влияние экстракта на уровень глюкозы в крови и глюкозурию начинается сразу после инъекции (см. Опыт I). Он достигает максимума через два часа и длится около 12 часов. В качестве доказательства мы привели два наших опыта.

Влияние экстракта поджелудочной железы на глюкозу и глюкозурию зависит от его количества, используемого для приготовления. Таким образом, с одной третью железы мы получаем чувствительное снижение уровня сахара в крови и глюкозурии, в то время как с двумя третями это уменьшение намного более выражено. В качестве доказательства мы представляем следующий опыт.

Процедуры, применяемые для полного удаления поджелудочной железы и получения нового экстракта, а также подробные данные опыта, описаны в статьях: Паулеску. Исследования поджелудочной железы в пищевой ассимиляции, Arch. внутренне. Physiol., XVI. Смотрите также Паулеску. Опыты в медицинской физиологии, с 321, Vigot (p. 53).

В качестве доказательства, демонстрирующего то, что мы утверждали, служит опыт 3 (см. ниже).

Эксперимент 2.

Резекция поджелудочной железы	Инъекция	Кровь	
		Глюкоза./1000cc в г	Мочевина./1000cc в г
До			
После	До После (1 После (14 После (18		

Мочевина. Если диабетическому животному, после удаления поджелудочной железы ввести в яремную вену экстракт, то наблюдается значительное снижение содержания мочевины в крови, а также мочевины в моче.

Эксперимент 3.

Резекция поджелу-дочной железы	Инъекция	Кровь		Моча	
		Глю-коза /1000 сс в г	Моче-вина /1000сс в г	Моче-вина. /1000сс в г	Глюкоза. /1000сс в г
До					
После	До После (1 h) После (2 h) После (16 h) После (48 h)			 *26,00* *49,00* -	24,20 г *0,00 г* *0,00 г* Обильное *Обильное*

Кетоновые тела. Если животному с диабетом после абляции ввести в яремную вену экстракт поджелудочной железы, то наблюдается выраженное уменьшение кетонемии, а также кетонурии. Следующие два эксперимента являются прямым тому доказательством:

Эксперимент 4.

Резекция поджелу-дочной железы	Инъекция	Кровь		Моча	
		Глюкоза г /1000сс	Ацетон г /1000сс	Ацетон г/1000сс	Глюкоза г/1000сс
До					
После	До После (2 h) После (24			 *0,033*	

Эксперимент 5.

Резекция поджелу-дочной железы	Инъекция	Кровь		Моча	
		Глюкоза /1000сс в г	Ацетон /1000сс в г	Ацетон /1000сс в г	Глюкоза /1000сс в г
До					
После	До После (2 h)				

Процедура полного удаления поджелудочной железы и получения стерильного экстракта, а также подробные отчёты об экспериментах опубликованы в: Paulescu, Recherches sur le rôle du pancréas dans l'assimilation nutritive, Arch. Intern. Physiol., XVI, IV fasc. (Liége).

См. также: Paulescu, Traité de physiologie médicale, том II, с. 321, Vigot Paris.

1. Мочевину определяли в крови и моче методом гипобромита натрия.

2. Кетоновые тела определяли в моче и крови по методике Денигеса (Chimie analytique, 1913, стр. 1192).

Наш комментарий:

Это была статья, прочитанная Бантингом и Бестом и процитированная в качестве ссылки в их первой статье в 1922 году [8]. Мы не знаем, почему они не ссылались на другие статьи, опубликованные в том же номере, поскольку их названия были чрезвычайно близкими по тематике и такими же интересными. Более того, как видно из первой сноски к статье, на которую ссылаются Бантинг и Бест, Паулеску указывает на две другие публикации по той же теме в «Международный архив физиологии» от 31 августа 1921 г. «Медицинская физиология» (1920).

Другими словами, они хорошо знали обо всех работах румына. Если они смогли так грубо исказить его результаты работ, то это могло быть только из-за их полного невежества в этой области или отсутствия у них эллементарной этики. В первом случае невежеству нет места в науке, и тем более с ним нельзя мириться. Более того, его не следует отмечать такими наградами. Последняя интерпретация ещё более сурова, чем первая.

Вторая статья Паулеску: Comptes Rendus des Séances de la Société de Biologie no. 27, 23 июля 1921 г.

«***Влияние времени, прошедшего после внутривенной инъекции экстракта поджелудочной железы животному с диабетом***»

Действие экстракта поджелудочной железы на гликемию и глюкозурию начинается сразу после инъекции (см. эксперимент 1). Он достигает пика примерно через два часа и длится примерно 12 часов.

Следующие два эксперимента являются тому доказательством.

Эксперимент 6.

Резекция поджелудочной железы	Инъекция	Кровь Глюкоза./1000 сс в г	Моча Глюкоза./1000 сс в г
До			
После - - -	До После (1 После (2 После (24 После (2 дня) После (3 дня)	-	- *17,50* *54,50* *74,00* *83,00*

Эксперимент 7.

Резекция поджелудочной железы	Инъекция	Кровь Глюкоза./1000 сс в г	Моча Глюкоза./1000 сс в г
До			
После - - -	До После (1 h) После (6 h) После (8 h) После (24 h)		 *20,00* *1,15* *2,62* *48,00*

Третья статья Паулеску: Comptes Rendus des Séances de la Société de Biologie no. 27, 23 июля 1921 г.

«***Влияние количества поджелудочной железы, используемой для приготовления экстракта, введенного животному с диабетом***».

Влияние экстракта поджелудочной железы на гликемию и глюкозурию зависит от количества железы, используемой для его приготовления. Так, при удалении одной трети железы достигается небольшое уменьшение гипергликемии и глюкозурии, тогда как при двух третях это уменьшение выражено гораздо сильнее.

Доказательство заключается в следующем эксперименте:

Экспермиент 8.

Резекция поджелудочной железы	Инъекция		Кровь Глюкоза ./1000 сс в г	Моча Глюкоза ./1000 сс в г
	Количество	*Время*		
До				
После	*поджелудочной*	До		
-	*железы*	После (1 h)		-
-		После (2 h)		*55,40*
-	*поджелудочной*	После (3 h)		-
	железы	До		*85,30*
		После (1 h)		-
		После (2 h)		*40,00*
		После (3 h)		*15,20*
		До		*55,40*

Четвертая статья Паулеску: Comptes Rendus des Séances de la Société de Biologie no. 27, 23 июля 1921 г.

«***Действие экстракта поджелудочной железы, введённого в кровь здорового животного***».

Если экстракт поджелудочной железы вводят животному не болеющему диабетом, через яремную вену, происходит значительное снижение гликемии, а также мочевины в крови и моче.

Доказательство представлено в следующем эксперименте.

Эксперимент 9.

Инъекция	Кровь		Моча
	Глюкоза /1000сс в г	Мочевина /1000сс в г	Мочевина /1000сс в г
До			
После (1 h)			-
После (2 h)			
После (3 h)			
После (24 h)			*18,00*
После (40 h)	-	-	*29,50*
После (48 h)	-	-	*42,00*

Эти 4 статьи явно кратки и содержат только самые главные экспериментальные данные, подтверждающими выводы, которыми Паулеску продемонстрировал несомненное присутствие в поджелудочной железе

антидиабетического гормона.

По сравнению с данными, опубликованными в 1920 г. в «Трактате о медицинской физиологии», он демонстрирует, кроме того, действие своего экстракта на нормальных животных, подчеркивая, таким образом, физиологическое значение открытого им гормона.

Глава 18.

Полная характеристика внутренней секреции поджелудочной железы

Тем временем Паулеску подготовил обширную статью (24 страницы), где его эксперименты представлены в очень точном порядке, где каждый из 12 экспериментов иллюстрирует один характерный специфический эффект, присущий недавно открытму гормону. Эта статья, озаглавленная «Исследование роли поджелудочной железы в усвоении питательных веществ», была получена в Льеже 22 июня 1921 г. и опубликована 31 августа 1921 г. в известном журнале «Международного архива физиологии», который печатался одновременно в Льеже и Париже.

После краткого вступления Паулеску очень подробно описывает свои эксперименты, завершая статью четырьмя выводами, в очень сжатой форме выражающими физиологические и фармакодинамические характеристики нового эндокринного противодиабетического гормона.

Статья начинается с утверждений, демонстрирующих его чёткое понимание этиопатогенеза разных типов диабета:

«Физиологическая роль панкреаса как пищеварительной железы была описана Клодом Бернаром, а как ассимиляционной железы — Лансеро. Позже многие исследователи из разных стран подтвердили эти фундаментальные французские открытия.

Как один из последних исследователей, следующих по пути, намеченному Лансеро, я внесу свой скромный вклад в завершение великолепного научного достижения.

Я начинаю с описания своих экспериментов по действию экстракта поджелудочной железы, введённого в кровь. Затем я описываю метод лечения диабета, ожирения и ацидоза, которые являются результатом этих экспериментов, и, наконец, я высказываю своё личное мнение о патогенезе диабета и роль поджелудочной железы в усвоении питательных веществ».

Для экспериментального изучения эффектов в.в. инъекции экстракта поджелудочной железы необходимо иметь:

1. Животное, подвергшееся тотальной абляции поджелудочной железы;

2. Стерильный экстракт поджелудочной железы.

I. Для получения полной абляции мы используем личную технику, которая описана в нашем «Трактате медицинской физиологии» (том II, стр. 313, изд. Вигот, Париж, 1920).

II. Для получения стерильного панкреатического экстракта берём молодую и здоровую собаку...»

«Полная абляция поджелудочной железы вызывает, помимо нарушений пищеварения, три типа изменений, которые представляют собой основные симптомы диабета:

1. увеличение доли глюкозы в крови (гипергликемия) и ее выведение с мочой;

2. увеличение доли мочевины в крови и в моче;

3. увеличение доли кетоновых тел, как в крови, так и в моче.

Мы анализируем влияние в.в. введения экстракта поджелудочной железы на эти вещества как в крови, так и в моче, последовательно».

В этой статье представлены 12 экспериментов, выбранных Паулеску среди многих других, из которых мы построили графики. В ней ему удалось точно и подробно обрисовать все основные физиологические действия того вещества, что мы сегодня называем инсулином, а также показать его фармакодинамику и специфичность. Каждый из них подробно описан, а также сведён в 12 таблицах.

Следует отметить, что некоторые из этих опытов представлены в его «Трактате медицинской физиологии» (1920 г.) и в четырех коротких статьях, опубликованных в «*C. Rend Soc. Biol., 23 July, 1921 г.»*

Хорошо известно, что Бантинг и Бест в их статье, опубликованной в «Журнале лабораторной и клинической медицины» за февраль 1922 года [6], под номером 19 из всех библиографических источников , упоминают только первую из 4 работ Паулеску в «*C. Rend Soc. Biol., 23 July, 1921 г.»*, хотя все 4 имели чрезвычайно интерестные названия, относящиеся к одной и той же проблематике. Допустим, что они ознакомились только с первой из 4 работ. Даже если это так, то они должны были заметить, что первое из двух примечаний из подвала журнала звучало таким образом:

«Процедура, разработанная для полного удаления поджелудочной железы и получения стерильного экстракта, а также подробности экспериментов в Comptes Rendus, можно найти в статьях: Paulescu. физиология, XVI-IV (Льеж). См. также: Паулеско. Трактат по медицинской физиологии, с.32l, Vigot».

Эта заметка предоставляет чрезвычайно полезную информацию для тех, кто действительно заинтересован в знании и интерпретации существующей документации в данный момент времени. Мы не уверены, читали ли Бантинг и Бест эту заметку. Поскольку они цитируют статью Паулеску, полагаем, что они ознакомились с ней. Поэтому они знали, что Паулеску опубликовал ещё две статьи об эндокринной функции поджелудочной железы, имея всю информацию, необходимую для их поиска. Первая относится к самому

популярному в Европе журналу по физиологии, а второй - ко II-му тому трактата по физиологии. Поскольку он распространялся через парижское издательство Vigot, исключено, что он не был в библиотеках Торонто. Когда Бантинг и Бест обратились к цитируемой работе Паулеску (по словам Блисса, в октябре 1921 года), обе публикации наверняка уже давно были доступны в канадских библиотеках. Фактически, 11 ноября 1921 года известный американский исследователь Э.Л. Скотт направил автору поздравительное письмо за статью, опубликованную в «Archives Internationales de Physiologie» от 31 августа 1921 года. Это говорит о том, что журнал был хорошо известен и широко распространён и в Северной Америке. Будучи уверен, что Блисс снова вызовет неуважение к молодым канадским исследователям из групп Торонто, он пишет:

«*Требовалось много наставлений, потому что Бантинг, неопытный человек, который выработал свою идею после того, как однажды вечером прочитал статью в журнале, был крайне неосведомлен в этой области, неопытен в исследованиях, не уверен в своих методах и не знал о процедурах тестирования, которые ему придётся использовать*».

Блисс предпочитает признать, что два начинающих исследователя были слишком невежественны, чтобы осознать важность работ Паулеску. Мы комментируем этот вариант известного канадского апологета, думая, что таким образом он принесёт им большую услугу.

Независимо от того, каково обоснование безусловной позиции Бантинга и Беста в отношении невосприимчивости двух работ, упомянутых в примечании к статье Паулеску, цитируемой ими заключение не может быть для них вообще благоприятным. И если научные метафоры Бантинга действительно были упомянуты выше Блиссом, мы вновь риторически задаемся вопросом: как он смог получить Нобелевскую премию так быстро (два года спустя)?!

Ещё одно замечание, которое необходимо сделать, это искажённое цитирование данных Паулеску. В том же абзаце после первого предложения говорится, что он получил хорошие результаты в снижении уровня сахара в крови, кетоновых тел и мочевины крови, и тут же возвращаются к другой фразе, лишенной какого-либо значения:

«Он (Паулеску, n.n.) утверждает, что инъекция экстракта в периферическую вену не даёт никакого эффекта, и его эксперименты показывают, что вторая инъекция вообще не производит эффекта аналогичный первому».

Если Блисс смог сослаться, при неправильном упоминании о Паулеску, на отсутствие опыта Бантинга и Беста, это никак не может обсуждаться в отношении Маклеода. Каждый, кто его знал, подтверждает исключительный профессионализм известного физиолога, который имел в активе десятки опубликованных работ и даже монографию о диабете, написаной в 1913 году [88]. Блисс, как в своей монографии об открытии инсулина [21], так и в

специальной статье, посвященной Маклеоду [22], представляет его как настоящего учёного с большим опытом в этой области.

«Он был успешным исследователем, профессором, глубоко осведомлённый в своих дисциплинах и опытным научным работником».

Маклеод, без сомнения знал все работы Паулеску и правильно их интерпретировал. Он сам заявляет об этом в своей статье 1926 года «Углеводный обмен и инсулин», когда комментирует данные Паулеску и говорит текстуально, что он знал их с самого начала экспериментов группы в Торонто, начиная с лета 1921 года [91]. Синтезируя исследовательскую деятельность предпринятой Паулеску для демонстрации наличия в поджелудочной железе антидиабетического гормона, а также для характеристики его физиологических действий, он следует безупречной логике, собирая по частям все элементы, необходимые для поддержки своей теории посредством экспериментов, проведенных между 1911 г. и 1914 г., где подчеркивает гликогенный эффект предполагаемого гормона, секретируемого в панкреасе; в 1915-1916 гг. обнаружил первые два действия антидиабетического гормона поджелудочной железы - снижение уровня сахара в крови и снижение уровня мочевины в крови и мочи, причем последний выражает анаболическую функцию белков. Это данные, представленные во втором томе Трактата медицинской физиологииб после чего в течение 1919 года, Паулеску подтверждает третий предполагаемый важный эффект в-в введения экстракта железы, а именно антикетогенного. Эти эффекты показаны в результатах анализа биохимических изменений, которые появились после индукции экспериментального диабета.

Подобно строительству собора, можно сказать, что к концу 1920 года его стены были возведены, а купол полностью покрыт Это соответствует времени публикации 4 работ в C. Rend. Soc. Biol. Париж 23 июля 1921 года. Они дали полную и правильную картину, а его более поздние статьи, начиная с 1921 года, могли быть похожы на отделочные работы. Этот финал состоял из демонстрации специфики действия экстракта поджелудочной железы, элемента, который завершил бы стадию экспериментального доказательства присутствия в полученном им экстракте антидиабетического гормона. Данный этап включён в период между 26 января и 12 мая 1921 года.

После того, как все эксперименты, согласно протокола завершены, Паулеску пишет большую статью, где методично анализированны все 12 экспериментов, каждый из которых нацелен на «сложные действия экстракта панкреаса». Опыты не будут представлены в порядке их выполнения, а в порядке логики физиологического описания и характеристики их действия. Статья отправлена для публикации в начале июня 1921 г. и появится в номере от 31 августа 1921 года.

Каждый порядочный исследователь в области диабета должен признать, что данные Паулеску, опубликованные с конца 1920 года и завершающиеся большой статьей 31 августа 1921 года, окончательно и бесповоротно

отмечают момент открытия инсулина, который он рассматривает как «скромный вклад в завершение этого важного научного исследования».

В «*Archives Internationales de Physiologie*» хронология экспериментов вытекает из точной логики: демонстрация биохимических изменений после инъекции экстракта железы, зависимость доза-эффект, продолжительность действия, демонстрация этих свойств у нормальных животных (т. е. его физиологическое значение), а также, наконец, специфичность действия впервые открытого гормона.

Вот переведенный нами текст первых опытов и надо отметить, что все они описаны с одинаковой точностью и в одинаковом стиле.

Экспериментальные данные, полученные в результате абляции у диабетического животного.

Эксперимент 1.

12 ноября. Молодую собаку весом 6500 г помещают в клетку для получения мочи. Температура: 38,5°. Ежедневно ей дают 500 г кукурузного хлеба и воду.

24 ноября. Животное весит 5600 г. Температура: 38,5°.

Со вчерашнего дня: получено 150 мл мочи, которая не содержала сахара. Плотность: 1031. Мочевина: 1,65 г (13 г/1000 см^3). Её анестезируют хлороформом и берут 25 мл крови из яремной вены, содержащей 0,7 г глюкозы/1000 мл. Позже поджелудочная железа полностью удаляется. После операции температура снижается до 35,0°, но через час повышается до 35,5°. Экстирпированную железу измельчают в машине Broyeur Latapie. К этой массе которая весит 5 г. добавляют 100 мл дистиллированной воды и помещают в холодильник.

25 ноября. Общее состояние собаки очень хорошее. Берут измельченную поджелудочную железу, которая находилась в холодильнике в течение 24 ч с дистиллированной водой, фильтруют ее через двойной марлевый компресс и добавляют 0,7 г NaCl. Животное обезболили и из сонной артерии взяли 25 см^3 крови, содержащей 1,58 г глюкозы/1000 мл. В наружную яремную вену через канюлю, после 28 минут вводят фильтрат (100 мл) плюс инфузии 25 мл, содержащие 1,40 г глюкозы. Через четверть часа из сонной артерии взяли 25 мл крови, содержащей 1,04 г глюкозы/1000 мл.

Через час забрали ещё 25 см^3 крови – она содержит 0,26 г глюкозы. Моча: со вчерашнего дня собака выделила 140 мл мочи. Плотность: 1060. Сахар: 4,69 г (70 г на 1000 мл) Мочевина: 2,278 г. (34 г на 1000 см^3).

Ещё через час после инъекции животного катетеризируют и получают 5 мл мочи.

Температура в 10 часов – 38,2°; в 12:00 – 38,4°; в 14:00 – 38,4°; в 15:00 – 39,0°; через четверть часа после инъекции 38,1°; а через 2 часа: 37,2°.

Животное умерло в течение ночи.

Вскрытие. Нет нагноения. Экстирпация железы была полной. Печень бледно-жёлтая. Мочевой пузырь пуст. Легкие в норме.

Выводы:

I. Если животному при диабете, индуцированном удалением поджелудочной железы, ввести в яремную вену экстракт этой железы, мы наблюдаем:

а. уменьшение и временное подавление гипергликемии, которая может сменяться гипогликемией и уменьшением или даже временным подавлением глюкозурии;

б. Значительное уменьшение мочевины крови и мочи;

в. Выраженное уменьшение кетонемии и кетонурии.

II. Влияние экстракта поджелудочной железы на гликемию и глюкозурию варьирует в зависимости от интервала времени: после инъекции – начинается сразу и достигает пика примерно через 2 часа и продолжается около 12 часов.

Эффект также зависит от массы ткани поджелудочной железы, используемой для приготовления экстракта.

III. Если нормальному недиабетическому животному ввести в вену экстракт панкреаса, отмечается заметное снижение гликемии, мочевины крови и мочевины мочи.

IV. Подобные эффекты, особенно влияющие на диабетическую гипергликемию и глюкозурию, не вызываются:

а. в/в. введением солевого раствора;

б. в/в. введением экстракта другого органа ежели поджелудочной железы;

в. интраспинальная инъекция раствора нуклеата натрия вызывает только приступ лихорадки.

Наши комментарии:

Каждый из двенадцати экспериментов описывается очень подробно со всеми данными, весом и общим состоянием, включая температуру собаки, её потребление пищи и воды, количество мочи (спонтанно или через катетер), биохимические параметры, полученные из крови и мочи через равные промежутки времени. Они были тщательно отмечены перед панкреатэктомией, после панкреатэктомии и затем после внутривенных перфузий продолжительностью от 8 до 28 минут. Также для каждого случая дана методика получения панкреатического экстракта.

Это резюме длинной серии экспериментов, охватывающих 15-20 лет научной работы, которая, на наш взгляд, является самой важной в области диабета в XX столетии. Любой порядочный исследователь обязан признать, что результатом этой работы, без сомнения, являются открытием инсулина. Все выводы статьи Паулеску «Исследование роли поджелудочной железы в усвоении питательных веществ» говорят сами за себя.

Очевидно, до него многими авторами были получены некоторые данные, свидетельствующие о том, что поджелудочная железа является ключевым органом в генезе диабета и что именно в ней можно найти лекарство от этой неизлечимой по тем временам болезни. Объективности ради, нельзя сказать, что кто-то из них получил убедительные результаты или что они не были правильно интерпретированы. С другой стороны, как бы мы ни относились к этому, мы не можем не признать, что работа, опубликованная Паулеску 31 августа 1921 г., достигла таких высот в физиологии, которые не могли быть превзойдены исследовательской деятельностью всех остальных коллег (включая канадскую группу) между 1921 и 1923 годами.

Данные, полученные Бантингом и Бестом в 1922 г. и данные Коллипа, полученные также в 1922 г. (инсулиновая гипогликемия или антикетогенное действие панкреатического экстракта), могут рассматриваться только как подтверждение выводов Паулеску.

Глава 19.

«Панкреин» и его патент

После великого открытия в 1921 году Паулеску продолжил свои исследования, направленные на терапевтическое применение «своего панкреина», считавшегося «ключом к лечению диабета поджелудочной железы». Его усилия в 1922-1923 годах были направлены на решение технических проблем, связанных с очисткой экстракта панкреаса. После многих испытаний он получил довольно высокоочищенный экстракт, который описал в своей заявке на патент. Подтверждение заявки будет получено в апреле 1922 г. в качестве патента №. 6254. Вот полный его текст, который включает методы очистки и ещё два дополнительных шага к процедуре, которую он использовал для получения экстракта в 1921 году. По этой причине раствор, содержащий экстракт, был концентрированный и мог сильно снизить уровень сахара в крови, иногда ниже допустимых пределов (названных Паулеску «агликемией»). Позже Коллип повторил те же эксперименты, используя свой очищенный экстракт, в начале 1922 года. Принимая во внимание скромные возможности, которыми располагал Паулеску его наблюдения ещё больше подчеркивают точность своих методов и остроту его наблюдательности.

ПАНКРЕИН

и процесс его изготовления

«Я даю это название действующему началу, обнаруженному мной в

экстракте поджелудочной железы. См.: Paulescu Recherché sur le rôle du pancrèas dans l'assimilation nutritive, in Archives Internationales de Physiologie, Liège, Vol., p. 85.

Это вещество обладает замечательными свойствами, которое при введении в кровь животного, страдающего диабетом после экстирпации поджелудочной железы, производит:

а. уменьшение или даже преходящее подавление гипергликемии и глюкозурии;

б. снижение мочевины в крови и моче;

в. снижение в крови и моче ацетона;

Чтобы максимально изолировать панкреин от других белков, я поступаю следующим образом:

Строго соблюдая асептику, беру определённую порцию свежей поджелудочной железы от недавно забитого животного

Железа хорошо измельчается в машине Broyeur Latapie и стерилизуется в печи.

К этому измельчённому панкреасу добавляется дистиллированная вода в десять раз превышающая его вес, после чего его встряхивают и помещают в холодильник.

Через несколько часов, 6-24, измельчённую поджелудочную железу фильтруют через стерильный двойной марлевый компресс для удаления наиболее объемистых твердых частей.

Мутный фильтрат имеет более или менее розовый цвет, и к нему добавляют чистую соляную кислоту (10 частей на 1000), что приводит к обильному белковому осадку.

Серый осадок отделяют стерильным марлевым фильтром и, поскольку жидкость кислая, нейтрализуют едким натром.

Таким образом получается новый и обильный белковый осадок.

Новый осадок отделяют с помощью бумаги Берцелиуса и стерилизуют.

Отфильтрованная жидкость – чистая и прозрачная все же даёт белковую реакцию.

Наконец, объем этой жидкости уменьшают выпариванием при температуре, которая не должна превышать 50°C.

Чтобы панкреин можно было использовать для лечения диабета человека, его необходимо производить в больших количествах, что требует больших затрат.

Кроме того, при изготовлении этого препарата совершенно необходимо соблюдать строгие меры антисептики.

При этом необходимо тщательно соблюдать все физико-химические требования процесса, особенно чтобы температура жидкости не превышала 50°C.

Если эти разнообразные шаги не соблюдаются очень строго,

лекарство может стать либо очагом инфекции, что приведёт к осложнениям, либо потеряет своё физиологическое действие.

Для обеспечения выполнения этого основного условия приготовления, а также для поддержания научного стандарта продукта мы сочли необходимым потребовать патент.

Требование:

Я заявляю об изобретении (открытии) органического продукта поджелудочной железы, который при введении в кровь вызывает уменьшение или даже временное подавление симптомов диабета».

Наш комментарий:

Таким образом, напряженная и систематическая работа Паулеску с 1911 по 1922 год, направленная на выделение внутреннего секрета поджелудочной железы, имела несколько важных этапов:

1. разработка оригинальной хирургической методики абляции поджелудочной железы (иногда связанной с удалением доли печени для количественной оценки гликогена);

2. доказательство влияния панкреатического экстракта на гликогенную функцию печени (1907-1913);

3. тщательное перечисление биохимических изменений, возникающих после тотальной абляции поджелудочной железы у собак (1914-1915 г.г.);

4. регистрация влияния в.в. введения экстракта железы собакам, у которых развился диабет в результате панкреатэктомии, с целью приостановить биохимические изменения, такие как высокое содержание глюкозы в крови и моче, мочевины и кетоновых тел (1916);

5. доказательство физиологической роли «Панкреина», т.е. эффекта, зафиксированного после его в/в. инъекции нормальным собакам (1919-1920 г.г.).

6. описание фармакодинамики нового гормона.

7. Доказательство специфики действия «Панкреина» (1921 г.).

8. заявка на патент под названием «Панкреин и способ его получения», утвержденная 10 апреля под номером 6254.

Следует упомянуть, что в 1923 году, до того, как Бантинг и Маклеод получили Нобелевскую премию за «Открытие инсулина», Паулеску опубликовал еще две ценные работы подтверждающие его попытки очистить и использовать в терапии свой «Панкреин», позже ставший известен как «инсулин».

Вот резюме этих двух документов:

Н.К. Паулеску:

«**Некоторые химические и физические реакции, применяемые к водному экстракту поджелудочной железы для удаления избытка белковых веществ**». „Archives Internationales de Physiology”, 31 мая 1923 г.

А вот выводы этой статьи:

I. Под последовательным воздействием соляной кислоты и едкого натра получают прозрачный, легко фильтруемый и освобожденный от большей части избыточных белковых веществ водный экстракт панкреаса.

Этот экстракт сохраняет свою физиологическую активность, т. е. при введении в кровь больного диабетом животного он вызывает среди прочих эффектов уменьшение или подавление **гипергликемии** и **глюкозурии**.

Это может вызвать и тотальную **агликемию**.

II. Температура в пределах 50°C и 100°C, по-видимому, разрушает активное начало экстракта поджелудочной железы.

Следовательно, этот экстракт, мутный или прозрачный, не может быть стерилизован нагреванием.

Спирт (96%) осаждает часть белковых веществ. В результате получается спиртовой экстракт, прозрачный, с трудом поддающийся фильтрации.

Но для того, чтобы его можно было использовать для внутривенных инъекций, этот спиртовой экстракт должен быть сначала выпарен при низкой температуре, а затем восстановлен физиологическим раствором. Он сохраняет свою активность, в то время как осадок нейтрален.

Данная работа, как и предыдущая, демонстрирует непрерывный прогресс, достигнутый Паулеску в получении всё более чистого экстракта, эффективность которого, по-видимому, была настолько велика, что приводила к фактическому отсутствию глюкозы в крови животных. Получение экстракта с использованием методики, указанной в этой статье, демонстрирует, что он очень активен и может успешно применяться у человека.

Мы знаем, что у Паулеску были свои опасения относительно его применения на людях из-за его желания избежать неприятных побочных эффектов. Кроме того, нужно сказать, что в то время у него не было клинического доступа и условий для применения данного экстракта. Его единственная попытка ввести его человеку будет предпринята на нескольких пациентах, в условиях лаборатории для экспериментов на животных. Результаты этих усилий будут представлены в следующей статье, также опубликованной в 1923 году.

В работе рассмотрены три возможные пути введения экстракта: пероральный путь, ректальный путь (через клизму) и путем внутривенной или подкожной инъекции. Полученные данные ясно показывают, что единственным путём его введения является внутривенная или подкожная инъекция.

Выводы этой статьи следующие:

A. Введение экстракта поджелудочной железы больному диабетом животному через рото-желудочный путь не приводит ни к уменьшению, ни к подавлению гипергликемии и глюкозурии.

B. Введение этого экстракта животному с диабетом кишечным путем (клизма) не *приводит ни к уменьшению, ни к подавлению*

гипергликемии и глюкозурии.

Эти экспериментальные результаты подтверждают то, что было давно известно в медицине, а именно: пероральный прием или введение клизмой экстракта поджелудочной железы у диабетиков вообще не изменяет уровень глюкозы в моче (см. Приложение II).

Весьма вероятно, что слизистая желудочно-кишечного тракта препятствует прохождению панкреина (активное начало панкреатического экстракта, молекулы которого довольно крупные. Кроме того, пищеварительный сок, вероятно, разрушает этот продукт белкового панкреатического синтеза).

C. Введение экстракта поджелудочной железы животному с диабетом подкожным путем вызывает снижение или подавление гипергликемии и глюкозурии.

Тот же эффект аналогичен эффекту, получаемому от внутривенной инъекции».

В Приложении II к этой статье приведены результаты его первых клинических экспериментов, проведенных на двух пациентах: 43-летнем мужчине с «худым диабетом» и 52-летней женщине с «жировым диабетом», к сожалению, при использовании только ректального или перорального введения.

Выводы этих экспериментов под названием «Лечение диабета человека» следующие:

«Наш опыт и наблюдения привели к следующим выводам относительно лечения диабета человека:

1. Введение в диабетический организм внутривенным путём освобождённого от белков панкреатического экстракта с помощью кислот и щелочей, безусловно, должно быть очень эффективным для облегчения или временного подавления болезни, но он вызывает приступы лихорадки, что делает его неприменимым в медицинской практике.

Введение этого же экстракта подкожным путём также должно быть эффективным, но вызывает лихорадку, а иногда и абсцессы.

Приготовленный таким образом экстракт необходимо тщательно стерилизовать при температуре около 50°C.

2. Спиртовой экстракт поджелудочной железы, по-видимому, не вызывает столько осложнений и в такой степени. Мы обсудим это в будущей статье.

3. введение водного экстракта поджелудочной железы пероральным или ректальным путём (клизма) малоэффективно.

В то же время, эти методы лечения, повторяемые много раз, со временем приводят к значительному снижению уровня глюкозы в моче».

Эти данные показывают насколько близок был Паулеску, после того, как он открыл инсулин, к его клиническому применению.

ЧАСТЬ ЧЕТВЕРТАЯ
ПЕРИОД «ПОСЛЕ ОТКРЫТИЯ» ИНСУЛИНА ИЛИ ПОСТИНСУЛИНОВАЯ ЭРА

Из Британского медицинского журнала, 13 сентября 1969 г. Инсулин: заслуга его изоляции.

Сэр, Вы в своей передовице (23 августа, стр. 430) ссылаетесь на "выделение" инсулина.Приятно отметить, что этот термин заменил выражение «открытие инсулина», которое казалось просто пренебрежением к большому объему предшествующих исследований, кульминацией которых стало выделение инсулина. Бантинг и Бест обычно считаются первыми, кто преуспел в выделении антидиабетического гормона, но этот факт остаётся под вопросом. Недавно я обратил внимание на работу румынского физиолога Паулеску, которая является практически неизвестной.

Паулеску (1869-1931), способный и опытный экспериментатор, приготовил экстракты поджелудочной железы, которые эффективно снижали уровень сахара в крови как у больных диабетом, так и у здоровых собак. К сожалению, его исследования были прерваны, когда немцы оккупировали Бухарест в 1916 г., и материал, сообщающий о его результатах, не был представлен к печати до июня 1921 г. В это же время Бантинг приступил к начальным стадиям своих экспериментов и, соответственно, не мог тогда знать о румынской работе. Паулеску получил экстракты из измельченной собачьей и говяжьей железы. Метод экстракции не отличался от метода, независимо разработанного Бантингом и Бестом. Он назвал свой экстракт панкреином. Бантинг и Бест назвали свой препарат ислетином, позже, по настоянию Маклеода, он получил название инсулин, первоначально предложенный Жак де Мейером в 1909 году. Было продемонстрировано, что и панкреин, и ислеин обладают антидиабетическими свойствами, но в своей первоначальной форме ни один из них не обладал этим действием подходящим для подкожных инъекций, так как вызывали сильное местное раздражение. Паулеску наблюдал это у собаки и, следовательно, не использовал этот путь введения у человека. Бантинг и Бест начали лечение пациента подкожным инсулином, но были вынуждены отказаться от него из-за возникшего локального отека и покраснения. К счастью для последних, Коллип в то время работал в лаборатории Маклеода в Торонто в качестве сотрудника института Рокфеллера и очень быстро приготовил очищенный экстракт, который оказался приемлемым и эффективным. Затем произошло столкновение сотрудников и Коллип вернулся в Эдмонтон.

Однако, вскоре компания Eli Lilly получила разрешение на изучение коммерческих возможностей в отношении к новому чудодейственному экстракту. Они направили свои обширные исследовательские мощности на проблему совершенствования методов экстракции — о грандиозности их предприятия можно судить по тому факту, что, применив метод конвульсий кролика по Коллипу для стандартизации, они использовали 100 000 особей за шесть месяцев. Уолден, один из их учёных, разработал процедуру изоэлектрического фракционирования, с помощью которой к концу 1922 г.

стало возможным производить инсулин в достаточном количестве. Тем временем в Румынии был образован комитет с целью усовершенствования экстракта Паулеску, но не было средств, сравнимых с теми, что были в Соединенных Штатах, и где быстрое решение проблемы сделало дальнейшие усилия Румынии бессмысленными. Всё внимание было приковано к Торонто, а пионерская работа Паулеску получила мало признания и теперь находится под угрозой забвения.

Ян Мюррей,

Стартблейн, Глазго

Глава 20.

Работа канадской группы в 1921 г.

Ничто не может быть более опасным и аморальным одновременно, чем аккредитация абсурдной идеи, что великое медицинское открытие, такое как инсулин, может быть сделано за одну ночь, без твёрдых знаний в этой области и без богатого исследовательского опыта. Тот факт, что менее чем за шесть месяцев странная и разнородная команда из четырех канадцев достигла эффективности использования экстракта поджелудочной железы для лечения диабета, объясняется тем, что вся их деятельность с 1921 года была основана на работах Паулеску, из которых переняли как способ получения экстракта поджелудочной железы, так и способ его введения у собак с диабетом. На основании документов, представленных Блиссом [21], и анализа данных, опубликованных Паулеску в 1920–1921 гг. [139, 141, 144], канадцы хорошо знали о предшевствующих работах других авторов в этом направлении и на их основе они продолжили дальнейшие исследования,при этом не всегда цитируя предыдущих авторов. Деятельность канадской группы можно условно разделить на три разных периода.

(1) ***Первый этап***, между 17 мая и 30 июля 1921 года, период, в который Маклеод принял предложение Бантинга начать экспериментальное исследование, направленное на получение экстракта поджелудочной железы, возможно, используемого для лечения диабета, согласно протоколу , который предусматривал перевязку протоков поджелудочной железы у собак и удаление оставшейся островковой ткани через три недели и её использование в качестве трансплантата или в качестве экстракта для лечения диабетических собак после панкреатэктомии. На этом этапе почти наверняка Бантинг не знал о работе Паулеску; поскольку он почти ничего не знал о диабете. Со своей стороны, Бест, ещё будучи студентом, был полностью отстранен от этих работ.Чтобы помочь Бантингу с биохимическими определениями срочно включился. Маклеод, который был вовлечен в исследованиях по метаболизму углеводов, в частности, между 1918 и 1920 годами, хорошо знал физиологию печёночного гликогена [88, 91], и диабета в целом, таким образом в 1913 году он опубликовал с Ж.Ж. Рикардом монографию об этом заболевании [88]. Тем не менее, нет никаких доказательств того, что к 1921 году у Маклеода не были проблемы в отношении панкреатического диабета: он верил что диабет вызывается заболеванием печени. Поэтому, вероятно, что к лету 1921 года он ознакомился с работой Паулеску, который, без всякого сомнения, продемонстрировал существование панкреатического эндокринного секрета – гормона, выделенного им, и названным Панкреином.

Как отмечает Блисс [21] на странице 67, ссылаясь на работу канадской группы, тем же летом 1921 года: «*При этом вся исследовательская программа была недалека от полного провала. Бантинг и Бест экспериментировали на*

девятнадцати собаках», но не более чем из двух случаев из них согласно плану исследований ».

(2) ***Второй этап***– это период между 30 июля и 21 сентября 1921 года, когда, по предложению Маклеода, Бантинг и Бест радикально меняют свою технику работы, принимая новую, идентичную описанной Паулеску. Используя её, они впервые получили чёткие результаты относительно гипогликемического эффекта экстракта поджелудочной железы. Хотя эти результаты, на самом деле, не соответствуют действительности, вся исследовательская программа была очень близка к полной неудаче: они экспериментировали на 19 собаках из которых 14 умерли, и только 2 из них остались живы. Бантинг и Бест не знали, что, следуя инструкциям Маклеода, они только повторили опыты Паулеску.

Маклеод, который предложил новую методологию исследования, уже знал о работе Паулеску, с которой он, скорее всего, консультировался во время летних каникул, проведенных в Европе. В письме, направленном Бестом Маклеоду в течение этого периода, указывается: «Мы следовали Вашим указаниям при подготовке экстракта» (M. Bliss - стр. 68). Также из другой работы Блисса [22] выясняется, что у Маклеода не было собственного опыта экспериментального диабета, поэтому мы можем полагать, что показатели, о которых говорит Бест, были опять взяты у Паулеску. Действительно, сам Маклеод делает следующее признание: «По мере того, как эта работа продолжалась в Торонто, к нам поступил документ, что Паулеску уже завершил такую же работу». О своих исследованиях Паулеску сделал сообщение на научной конференции по биологии в Румынии весной 1921 года, на которой он описал влияние внутривенного введения стерильных экстрактов поджелудочной железы на процентное содержание сахара, ацетоновых тел и мочевины в крови и моче депанкреатизированных собак. Типичные наблюдения приведены в соответствующих таблицах.

Нет никаких сомнений в том, что в результате введения экстракта все три вещества заметно уменьшились как в крови, так и в моче. Результат был одинаковым независимо от того, была ли инъекция проведена в ветвь воротной вены или в яремную. Эффект был замечен через час после приступа, достигал максимума через два часа и исчезал через 12 часов. Они варьируют в зависимости от количества железы, присутствующей во введённом экстракте. Паулеску также заметил, что уровень сахара в крови, а также мочевины у нормальной собаки снизился в результате инъекции. Не наблюдалось никаких изменений в отношении дыхательного коэффициента или содержании гликогена в печени, и нет никаких доказательств того, что общие симптомы диабета были уменьшены или жизнь животного продлена».

Это подробное и точное описание подтверждает, что Маклеод тщательно изучил все 4 сообщения, сделанные Паулеску весной 1921 г. [139-144], но не полностью изучил данные, опубликованные им в «Трактате по медицинской физиологии», касающиеся устранения симптомов диабета и влияние экстракта

железы на печеночный гликоген, потому-что эти данные относились к главе «*Печень*», а не в главе «Поджелудочная железа».

Данное признание, полученное от человека, непосредственно вовлечённого в драматические события 1921 года, может быть истолковано как наличие бесценного документа. Единственное объяснение: принимая идею эксперимента Бантинга, Маклеод как профессионал, чувствовал себя обязанным исследовать литературу, опубликованную в области экспериментального диабета. Исключено, что он, профессор физиологии широких знаний, не обращался к Трактату медицинской физиологии, изданному в конце 1920 года, и распространенному через сети парижского издательства Vigot. То же самое можно сказать и о 4 работах Паулеску, опубликованных в «*C. Rend. Soc. Biol. Париж, 23 июля 1921 года*». Из этих работ Маклеод убедился в наличии антидиабетического гормона поджелудочной железы, перенимая у Паулеску его технику, которую в свою очередь он передает Бантингу и Бесту, при этом не раскрывая им источник. Вполне возможно, что такое поведение было вызвано желанием Маклеода внести существенный вклад в улучшение экспериментального протокола, который потерпел неудачу в первоначальной версии Бантинга. Мы убеждены, что последний никогда не мог понять, что именно использование новой техники Маклеода (фактически техники Паулеску) дало им первые положительные результаты. Тем не менее, как в своём письме Бантингу и Бесту от 8 августа 1921 года, так и по возвращении из отпуска 21 сентября 1921 года, Маклеод попытался преуменьшить важность этих результатов, предложив необходимость изучения и других аспектов воздействия экстракта , поскольку работа Паулеску показала, что они не ограничиваются гипогликемическим эффектом. Дело в том, что единственное оригинальное предложение Маклеода, посвященное изучению коэффициента дыхания у диабетических собак, подвергавшихся лечению экстрактом оказалось малоценным.

Важным для обсуждения здесь является то, что из его текста становится ясным, что с начала экспериментов в Торонто Бантинг и Бест, под руководством Маклеода, (поскольку текст относится ко всей группе) присвоили себе выдающиеся результы Паулеску, которые Маклеод правильно и подробно использовал.

Стоит отметить, что 5 августа 1921 года в экспериментах канадцев появился ещё один компонент рабочего протокола Паулеску: проверка гипогликемического действия экстракта печени и селезенки, который не был включен в их первоначальный протокол, но который присутствовал в работах, чтобы доказать гипогликемическую специфичность препарата поджелудочной железы. В работе Блисса [21] воспроизведены многочисленные «оригинальные» экспериментальные варианты Бантинга и Беста, ни один из которых не привел к каким-либо положительным результатам по модели Паулеску.

В Канаде считали это «большой идеей Бантинга», как он любил говорить, и как многие из его апологетов в конечном итоге повторяли не уставая. Изначально он придумал, что идея приблизиться к лечению диабета пришла ему «во сне». В действительности, идея возникла после ознакомления со статьёй, написанную Баноном [10] в гинекологическом журнале. Когда это произошло, неизвестно, хотя в записной книжке Бантинга отмечается день 30 октября, а затем 31 октября 1920 года. В других местах он говорит о ноябре. Реально, данная статья появилась в ноябрьском номере 1920 года. Мы не думаем, что журналы попали в Канаду до того, как они были напечатаны. В «деле Бантинга», однако, всё кажется возможным.

В самом деле какова была его идея? Это лигирование поджелудочного канала в ожидании дегенерации ацинарной ткани, затем извлечение антидиабетического продукта из оставшейся ткани, и возможно, его терапевтического применение.

Почему выбрали эту процедуру? Потому что трипсин из ацинарной ткани должен был разрушить антидиабетический секреторный продукт, отменив его действие.

Действительно, весной 1921 года (во второй половине мая) Бантинг и Бест выполнили первые вмешательства по лигированию дукта поджелудочной железы у собак, после чего они несколько недель ждали её разрушение.

Удивительно, но летом 1921 года Бантинг полностью отказался от «великой идеи», приняв экспериментальную технику, идентичную технике, описанной Паулеску. Он отказывается от лигатуры протока поджелудочной железы и переходит к использованию поджелудочной железы крупного рогатого скота. Однако известно, что она очень богата трипсином. И все же, по опыту Паулеску, этот экстракт был настолько эффективен, что в одном из его первых случаев уровень глюкозы в крови упал до 0,28 г/л. Таким образом, трипсин не инактивирует инсулин, как полагал Бантинг, выдвигая свою «большую идею».

Другими словами, от первоначальной идеи Бантинга ничего не осталось. Очевидно, новый протокол эксперимента не показался ему во сне и не спущен был с неба. Это связано с путешествием Маклеода по Европе, когда получил возможность подробно ознакомится с работами Паулеску. В отправленной Бантингу и Бесту письмо, он советует им что дальше делать. Это изменение техники дало лучшие результаты, от которых они были в восторге не зная, что таким образом Маклеод предоставил им опыты, а они только воспроизвели и подтвердили работы румынского учёного. Мало того, канадцы преследовали только гипогликемический эффект экстракта, а не другие физиологические аспекты, изученные Паулеску.

Кажется, что невежда Бантинг никогда не понимал (или не хотел понять), что его «великая идея»,от которой он отказался, в конце

концов в качестве решающего аргумента за свои заслуги, была призраком, который исчез после первых месяцев с начала его экспериментов.

Из работы Блисса [21] следует, что между Бантингом и Маклеодом были большие противоречия. Первый хорошо понимал важность полученных им результатов, что позволило заставить Маклеода пойти на уступки в конце сентября 1921 г. Привыкнув к уважению, проявленному к нему со стороны коллег в университетской среде, Маклеод почувствовал себя оскорбленным наглостью, с которой Бантинг требует улучшения условий труда, зарплаты, помещений и лабораторий [21].

(3) ***Третий этап***. Между 27 сентября и 30 декабря 1921 года наступает этап, когда канадская группа впервые сообщает о результатах экспериментов Бантинга, с одной стороны, и Маклеода, с другой. В то же время они грубо искажают результаты Паулеску.

Блисс [35] полагает, что единственное цитирование румына была его работа, опубликованная 23 июля в «*GR end.Soc.Biol»*, Париж, в которой результаты сильно искажены. Из высказываний Блисса [35] выясняется, что Маклеод следил за текстом, отправленным для публикации Бантингом и Бестом, но отказался быть соавтором. Неужели, он намеренно оставил неправильную цитату Паулеску, чтобы дискредитировать агрессивного Бантинга? Боюсь, этого наверняка никто не узнает. Однако, в своей книге Блисс [35] пытается по-разному объяснить эту цитату: эти двое были слишком невежественны и неспособны понять, что такое настоящее исследование; что они были слишком заняты своими данными, чтобы рассматривать публикации других авторов; что они недостаточно хорошо знали французский язык, чтобы правильно понимать текст, написанный на французском (и все же, из 4 ссылок, опубликованных на французском и процитированных ими, присутствует только та, что была ошибочно представлена). Очевидно, что все эти объяснения являются нелепыми но, тем не менее, гораздо более приемлемыми, чем наиболее вероятное объяснение: Бантинг и Бест понимали настолько, насколько они могли понять, что вся их работа с лета 1921 года представляла не более чем повторение опытов Паулеску. Если результаты других исследователей, которые работали в этой области, были действительно сомнительными, то результаты Паулеску имели огромную ценность и ясность. Это причина, почему единственными цитатами, воспроизведенными в искаженном виде, были именно цитаты Паулеску.

С этого времени Бантинг становился все более агрессивным и мстительным. В беседе, которую он вёл с Маклеодом (знаменитые «сентябрьские ссоры»), он пригрозил ему, что тот уедет в клинику Мейо или в Рокфеллеровский институт. Столкнувшись с таким

неожиданным хамским поведением, Маклеод ответил:

«*Что касается меня, то я представляю Университет Торонто». Позже он вспомнит, что после того, как они покинули кабинет Маклеода, Бантинг с ненавистью сказал: «Я покажу этому маленькому сукину сыну, что он не Университет Торонто*».

Это обсуждение выдвигает на первый план полное отсутствие характера Бантинга, который всего несколькими месяцами ранее смиренно искал возможности поработать в лаборатории Маклеода. Отвратительный словарный запас его можно объяснить только его непростым, переходящим все границы характером, яростно нападая на Маклеода и Коллипа, заставляя их покинуть «Корзину крабов» из Торонто.

Принимая во внимание это отношение Бантинга, Маклеод предложил им продолжить работу с экстрактом поджелудочной железы, зная, что это не даст никакого результата. Немногочисленные опыты, проведенные в октябре 1921 г., не дали новых полезных данных. Между тем, по словам Блисса, где-то между октябрём и декабрём 1921 года Бантинг и Бест читали статьи Паулеску, и он пытался убедить нас, что неверное истолкование его замечательных данных является результатом их невежества и неопытности в исследованиях. Кроме того, приводятся еще две возможные причины их пренебрежения:

«*Наиболее вероятно, что Паулеску пренебрегли, потому что, как показывают записи Бантинга, он был против всех, кто работал над экстрактами поджелудочной железы до него. Разве не было очевидно, что все предшественники не смогли найти этот внутренний экстракт? Если другие прямо сейчас работали над выдержками — вероятность того, что Бантинг и Бест, подобно современным студентам, увлечёнными идеями, которые, по их мнению, ни у кого другого никогда не возникали, могли не осознавать этого, — у них определенно дела шли не так хорошо, как у канадцев. Потому что, если бы у них дела шли так же хорошо или чуть лучше, они бы сразу начали эксперименты на людях*».

К сожалению, мы не можем согласиться с этой точкой зрения по следующим причинам: сам Блисс предоставляет нам данные, свидетельствующие о необычайной поспешности, с которой Бантинг, а также Маклеод и позже Коллип доказали, что осуществили великое открытие, применив его на людях с сахарным диабетом. После публикации статей Паулеску, которые произвели глубокое впечатление на двух (Скотта и Мурлина) из трех американцев (Кляйнер был третьим), изучавших действие экстрактов поджелудочной железы на животных, во многих частях Америки начались интенсивные исследования, которые привели к получению экстракта поджелудочной

железы для лечения диабета у людей. Бантинг, Маклеод и Коллип это знали и этим объясняется та поспешность, с которой они действовали в январе-феврале 1922 года.

Эта гонка уже началась несколькими месяцами ранее, как видно из письма, адресованного Маклеодом в ответ на запрос Джослина от 21 ноября 1921 года:

«*Это правда, что мы проводили работу по влиянию экстрактов железы, которая дала самые обнадеживающие результаты, но я бы не стал пытаться применять эти результаты для лечения у человека, пока мы не будем в них абсолютно уверены. Доктор Бантинг и мистер Бест, выполнявшие эту работу, должны сообщить о своих выводах на собрании Физиологического общества в Нью-Хейвене, и мы ожидаем, что к этому времени сможем прийти к определенному знаменателю. Я могу сказать, в частном порядке, что у нас есть кое-что, что может иметь реальную ценность в лечении диабета, и по-этому мы спешим с экспериментами, как только это возможно*». *[Bliss, p. 96].*

Этот текст свидетельствует о том, что «гонка со временем» началась осенью 1921 г., то есть сразу после того, как канадская группа ознакомилась с работами Паулеску и, скопировав их, поняла, что он действительно открыл гормон поджелудочной железы, но безуспешно применил его у человека. По крайней мере, для Маклеода становилось очевидным, что в области фундаментальных исследований данные Паулеску были весьма убедительными. Таким образом, когда он пригласил Коллипа присоединиться к команде, его целью была очистка экстракта для введения его человеку. Бантингу не хватило проницательности, чтобы понять их реальное положение в этом «инсулиновом деле», но он инстинктивно чувствовал, что клиническое применение будет очень важным шагом. Вероятно, не случайно, что в период с декабря 1921 г. по февраль 1922 г. Коллип обратился к таким аспектам работы Паулеску, как антикетогенный эффект экстракта который Бантинг и Бест не изучали, но которого, к их удивлению, Маклеод вынес на обсуждение на встрече в Нью-Хейвене 30 декабря 1921 года.

Предположим, однако, что неправильная цитата Паулеску была непреднамеренной. Было бы правдоподобным объяснением, если бы авторы неправильного цитирования сделали исправление,, когда они осознали ошибку. Из показаний Паулеску ясно, что он послал в 1923 году письмо со своими работами как Бантингу, так и Маклеоду. Блисс [21] заявил, что нашёл в архиве Бантинга письмо, отправленное Паулеску, на которое он не ответил. Это, кстати, необъяснимо для такого утончённого и уважаемого человека, как Маклеод, который тоже не ответил на просьбу профессора Мориса Айтуса направить свои работы для сравнения с работами румына.

Для него было важно, чтобы в немногих и скромных последующих публикациях Бантинга, имя Паулеску больше никогда не упомянули. Именно таково поведение преступника, который скрывает или удаляет любые следы своего преступления.

Относительно неправильной цитаты Паулеску в работе, опубликованной Бантингом и Бестом в 1922 году, в 1969 году, по поводу годовщины полувекового открытия инсулина, профессор И. Павел [162, 168] просит объяснения у Беста, единственного выжившего в канадской группе, который даёт следующий ответ:

«Дорогой доктор Павел,

В ответ на ваше письмо от 8 октября я очень рад узнать, что вы планируете праздновать 50-летие профессора Паулеску с его публикацией о секреции поджелудочной железы. Я очень сожалею, что в нашем переводе статьи просочилась ошибка. Я не могу вспомнить, по прошествии времени, что именно произошло. Это было почти пятьдесят лет назад, я не помню – полагались ли мы на наш собственный плохой французский или мы сделали неточный перевод, в любом случае хотел бы сказать, как я сожалею/сочувствую за эту досадную ошибку и верю, что ваши усилия о признании профессора Паулеску будут вознаграждены большим успехом.

С наилучшими пожеланиями. Всегда ваш,

Чарльз Х. Бест»

Как вы знаете, Бест был исключен из числа кандидатов на Нобелевскую премию 1923 года по следующим соображениям: в 1921 году, когда в лабораториях Маклеода начались эксперименты, Бест ещё был студентом и был нанят для оказания помощи Бантингу в проведении опытов. На самом деле, изначально он не предъявлял никаких претензий на заслугу в открытии инсулина. Более того, жест Бантинга поделиться Нобелевской премией с Бестом выражает не щедрость его (это последнее качество, в котором его можно заподозрить), но средство помешать Маклеоду, предполагая, что его роль будет меньше, чем роль Беста.

Напомним, что осенью 1921 года Маклеод дополняет исследовательскую группу ценным биохимиком Коллипом. Уже к концу года, после нескольких попыток, ему удаётся получить очищенный экстракт поджелудочной железы, который он называет «экстрактом Коллипа» [30-37]. На эту дерзость Бантинг будет бурно реагировать. Это то, что произошло в одной из газет того времени, опубликованной в Торонто, под карикатурой Бантинга, нападавшего на Коллипа и ударивщего его, где было написано: «Открытие инсулина». Перед лицом этой опасной агрессии, Коллип вскоре покинет команду Торонто, которой он оставил достижение, представляющее решающий

шаг в переделе результатов Паулеску. По иронии судьбы Коллип, единственный канадец, который имеет определённые заслуги в терапевтическом применении инсулина, также был исключен из числа Нобелевских лауреатов.

Из письма, посланного Бестом профессору И.Павелу следует либо о его непричастности в деле Паулеску, либо поздним сожалением о человеке, который узнал, что совершил непреднамеренную ошибку. Однако его искренность ставится под сомнением тем фактом, что, кроме упомянутого письма, он не делал никаких публичных заявлений в поддержку полного восстановления правды относительно открытия инсулина. Но это был бы джентельменским жестом, который, возможно, стёр бы многие обиды и по сути был последний упущенный шанс улучшить катастрофически низкий моральный облик канадской группы.

Наконец, ясное признание Маклеода в 1926 году в своей книге «Углеводный обмен и инсулин», что ко времени, когда они начали свою экспериментальную работу в 1921 году, им были известны данные опубликованные Паулеску.

Единственное объяснение состоит в следующем: после получения Нобелевской премии 1923 года Бантинг начинает ожесточённую кампанию, чтобы принизить заслуги шотландцев в данном открытии, что приведёт к их уходу из Канадской команды и возвращению на родину.

Согласен с тем, что до своей смерти в Абердине в 1935 году, он сожалел о несправедливости, совершённой по отношению к Паулеску, которым он пожертвовал в пользу Бантинга, того, кто собирался внедрить в североамериканскую науку стиль терроризма и добиться славы, прибегая к самым осуждающим практикам и которые, кажется, принесли богатые плоды в этой части мира, где научное мошенничество достигло неожиданных вершин!

Другая, не менее важная деталь, связана с первыми сообщениями, сделанными 14 ноября 1921 г. Бантингом и Бестом в Клубе физиологических журналов (в очень небольшом местном медицинском кружке), а затем с 30 декабря на 26-м заседании физиологического кружка Нью-Хейвена. Обе статьи вышли под названием «Диабет поджелудочной железы», термин, который Паулеску неоднократно использовал для обозначения типа заболевания, описанного Лансеро (79), и для характеристики того, что впоследствии будет называться диабетом I типа. Мы не знаем, если другие авторы использовали этот термин до Лансеро и Паулеску. Мы даже не знаем, по какой причине Маклеод выбрал название взятую у Паулеску [139]. Однако это было бы ещё одно странное совпадение в целой серии таковых совпадений между работами канадской группы и румынского учёного.

Первые сообщения канадцев дали результаты: они вызвали реальный интерес у диабетологов (Джослин, Аллен, Скотт, Кляйнер и Карлсон, среди прочих) и у представителей фармацевтических компаний, присутствующих в Нью-Хейвене, которые почувствовали важность внедрения такого открытия. Присутствие на этом мероприятии Clowes, научного директора компании Eli Lilly, имело решающее значение, без чего клиническое применение экстракта было бы значительно отсрочено.

Одна вещь, достойная упоминания в период до 1921 года, - это завершение написания Бантингом и Бестом их первой опубликованной работы, в научном плане считавшейся настоящей катастрофой. Робертс [177] посылает длинное письмо из Кембриджа в British Medical Journal, критически анализируя первые публикации Бантинга и Беста, и приходит к выводу, что «выделение инсулина возникло из ряда неправильных представлений и неправильных толкований». Если бы Робертс знал правовые детали использования канадцами результатов Паулеску, делая выводы, которые, в конечном итоге, оказались правильными, очевидно, было бы проще объяснить парадокс, который он сформулировал в работе Бантинга в феврале 1921. Большое несоответствие между скромностью опыта, описанного Бантингом и Бестом, и значением выводов, не в их пользу, доказывает, что они основывались не столько на их данных, сколько на выводах, сделанных до Паулеску. Робертс [177], проанализировавший работу, опубликованную в феврале 1922 г. Бантингом и Бестом, обнаружил в ней десятки ошибок и несоответствий между данными в таблицах и тексте, не говоря уже о случайности, впоследствии найденной Блиссом, между данными в списках экспериментов и данными, опубликованными в статье. Логичный вопрос, который задавали многие исследователи, заключался в следующем: как можно было сделать такое открытие людьми без какой-либо научной подготовки и при наличии скромных экспериментальных результатов? Зная, что произошло на самом деле, то есть упоминание канадцами 20-летней давности работы Паулеску, необъяснимое можно полностью объяснить.

Пришло время сказать, что, одним словом, открытие инсулина было сделано в точную дату, в 1921 году. Действительно, это год, когда Паулеску, публикует работы, где с физиологической точки зрения охарактеризован антидиабетический гормон поджелудочной железы (он же Панкреин). В том же году, но спустя 8 месяцев, Бантинг, Бест и Маклеод только начинали свои первые устные сообщения, которые не могут быть приняты во внимание при обсуждении хронологии открытия. Единственным действительным критерием, как указано в 1924 г. Паулеску [150], должна быть дата публикации результатов выполненных работ. Однако к 1921 году канадцы не опубликовали ни

одной работы или резюме. Более того, даже если дата устного сообщения о результатах будет принята, то тот, кто выиграет, будет именно Паулеску. Сообщение о его результатах было опубликовано 21 апреля 1921 года, когда канадская группа ещё не предпринимала никаких действий в этом отношении. Также Паулеску опубликовал свои данные ещё в конце 1920 года, во втором томе «Трактат о медицине». Эти результаты были достигнуты (частично достигнуты в 1916 году, но начало Первой мировой войны помешало их обобщению или публикации). Более того, Паулеску опубликовал чёткую и правильную концепцию диабета в литографированной версии «Курса физиологии» 1907 года и в – исключительной форме, в томе III-ем монументального «Трактата о медицине Лансеро-Паулеску».

Мы согласны с утверждением, что время открытия инсулина трудно определить. Многие предшественники, такие как Зельцер, Глей, Кляйнер, Мурлин, Скотт, Минковский, Гедон, Лагесс и др., каждый из них в отдельности, более или менее, способствовал выяснению роли поджелудочной железы в возникновении диабета или её роли как эндокринной железы.

Следует отметить, однако, что первый трактат об эндокринной секреции был написан двумя румынами, Пархоном и Гольдштейном [119] и опубликован на французском языке в 1909 году. Как видим, в этом трактате целая глава была посвящена диабету. В этой ситуации, было бы хорошо указать критерии, на основании которых, однако, может быть определено время открытия гормона. Павел [168] заявил, что эта дата должна соответствовать исследованиям его физиологических свойств. Очевидно, что, как и в случае обнаружения других эндокринных выделений, эти данные были основаны на экспериментах на животных. Это не могло быть задумано иначе. Фактически, канадская группа проводила все эксперименты с 1921 года.

Мало того, помимо того, что они ничего не делали, кроме повторения чужих экспериментов, не имея ни знаний, ни опыта в этой области, ценность их данных несравненно ниже, по сравнению с данными Паулеску.

В своей отчаянной попытке сохранить заслугу в этом открытии на канадской земле, апологеты группы Торонто [81] прибегли к следующему приёму: они связали время открытия гормона поджелудочной железы с его терапевтическим применением, действительно, единственная несомненная заслуга канадской группы – это успешное использование экстракта поджелудочной железы при лечении сахарного диабета, датированние 11 февраля 1922 года. Эта заслуга почти полностью принадлежит опытному биохимику Коллипу [30-37], который, хотя и в удивительно короткий период времени

(менее одного месяца) разрабатывает методику очистки экстракта поджелудочной железы, используемую как Паулеску, так и Бантингом с Бестом, но только у животных. Данный процесс очистки сделал возможным терапевтическое использование экстракта без какого-либо результата на этом этапе в физиологическом понимании свойств антидиабетического гормона. Более того, необходимо указать другой термин, иногда используемый при дискуссиях об открытии инсулина: термин «выделение» инсулина. Ни Паулеску в своих исследованиях 1916–1921 годов, приведшие к открытию антидиабетического гипогликемического гормона, ни Бантинг, Бест и Маклеод в их спешных экспериментах 1921 года, ни Коллип в его «искромётной» активности 1922 года не смогли «изолировать» инсулин. Они получили водный экстракт из поджелудочной железы некоторых животных (сначала собак, потом крупного рогатого скота и свиней), обладавший гипогликемическими свойствами.

Впоследствии и Паулеску [146], и Коллип [34], но не Бантинг, Бест или Маклеод, смогли получить порошкообразный препарат путем выпаривания приготовленного ими экстракта. Он содержал наряду с инсулином (в то время только предположительно) многочисленные другие белки или соединения, присутствующие в ткани поджелудочной железы. Лишь в 1926 году Абель [1] получил «кристаллизованный» продукт, который также представлял собой не только молекулы инсулина. О выделении инсулина можно было говорить только после того, как Blood [182, 183] расшифровал его аминокислотную структуру. Тем не менее, в 1920–1921 годах Паулеску был абсолютно убежден, что в его экстракте поджелудочной железы находится столь востребованный антидиабетический гормон, которого он называл «панкреином». В свою очередь, Бантинг и Бест, в 1922 году, называют «открытий ими» антидиабетический гормон поджелудочной железы «Ислетин». Также в 1922 году, по предложению Маклеода, было использовано общепринятое название «Инсулин». Ирония судьбы заключается в том, что даже термин «инсулин», предложенный канадцами, не является оригинальным: он уже использовался ранее для описания гипотетического гормона, присутствующего в островках Лангерганса, первоначально, ещё в 1909 году, бельгийским физиологом Ж. де Мейером и в 1916 г. английским физиологом Э.А.Шафером [186]. Было бы почти смешно думать, что три исследователя, в три разных момента, изобретают новое название, не зная друг друга. Маклеод перенял термин инсулин из работ Шарпи-Шафера, а этот – у Мейера.

Стоит обсудить последний вопрос. Имели ли Бантинг, Бест и Маклеод какие-либо преимущества в открытии инсулина и в его терапевтическом применении?

Самым правильным ответом был бы такой: в открытии инсулина

они не имели никаких заслуг. Эта заслуга принадлежит исключительно Паулеску. С другой стороны, хотя Паулеску чувствовал фундаментальную важность открытия антидиабетического гормона поджелудочной железы, который, по его словам, был «ключом к лечению этого синдрома» (то есть диабета поджелудочной железы), и даже, если в апреле 1922 года он получил Патент на изобретение под названием «Панкреин и способ его изготовления», из-за недостаточной очистки и, возможно, из-за недостаточной стерилизации препарата, Паулеску не преуспел ни в 1921 году, ни в 1922 или 1923 годах, в его эффективном использовании у людей. Единственные тесты, проводимые на людях, были связаны с другими путями введения препарата, которые почти всегда сопровождалось тяжелыми местными реакциями у собак. Он пробовал оральные и ректальные пути, но без положительных результатов, что, честно говоря, он ясно дал понять в своих публикациях 1922 и 1923 годов [146-149]. Более того, следуя шаг за шагом, путь, пройденный Паулеску и группой Бантинг, Бест и Маклеод, достигнет начала 1922 года без возможности использования экстракта поджелудочной железы у людей. Здесь стоит отметить драматический эпизод в январе 1922 года. Это использование на человеке 11 января 1922 года экстракта поджелудочной железы, полученного Бантингом и Бестом, который, как было показано, даже у животного вызывает тяжелые местные реакции. То, что для Паулеску было безнравственностью, для Бантинга было отчаянной попыткой получить её даже с риском для пациента, т.к. ожидалось, что вскоре это будет реализовано, благодаря деятельности Коллипа, очень близкий к получению человеческого экстракта. Однако, его цель состояла не в том, чтобы найти лечение диабета, а в том, чтобы приписать это открытие себе, что, в конце концов, ему удалось, нарушив любую медицинскую или научную этику. Должно быть ясно, что с точки зрения терапевтического применения экстракта поджелудочной железы, заслуга является почти неотъемлемой частью Коллипа. Только ему удалось очистить этот экстракт, пригодный для введения людям. Шантаж, угрозы и даже физическая агрессия были тем оружием, которое использовал Бантинг с дьявольской способностью заставить окружающих признать себя». И он останется в истории диабета, по крайней мере, 50 лет, «первооткрывателем инсулина». Тем не менее, ПРАВДА только одна, и так как ВРЕМЯ всегда действует на службу истине, к круглой годовщине открытия инсулина, необходимо будет назвать вещи своими именами. Эта правда может звучать так:

1. Связь между диабетом и поджелудочной железой была впервые установлена Лансеро между 1877 и 1887 годами, и была экспериментально подтверждена фон Мерингом и Минковским в

1889 году.

2. Открытие инсулина было сделано Паулеску в 1920-1921 гг.

3. Относительная очистка экстракта поджелудочной железы, полученного Паулеску, но не достаточного для введения человеку, была выполнена Коллипом в 1922 году.

4. Терапевтическое использование экстракта поджелудочной железы, полученого Паулеску и очищенного Коллипом в декабре 1921 г. – январе 1922 г., было проведено Бантингом в феврале 1922 г., что было необосновано навязано ему и необъяснимо принято медицинской командой в Торонто.

Глава 21.

Когда и кто на самом деле открыл инсулин?

Полвека официальный ответ на этот вопрос был прост и категоричен: в 1921 году Бантингом и Бестом в Торонто. Неприлично, что Бест утверждает, то же самое, в своём учебнике физиологии в 1936 году, когда еще был жив Коллип (пророчески заявивший, что истина об открытии инсулина откроется после того, как они все умрут). Бест, последний выживший, из канадской команды, умер более 50 лет назад, в 1978 году.

Вскоре, после скандального присуждения Нобелевской премии в 1923 году Бантингу и Маклеоду, несколько попыток установить роль членов канадской команды в этом «научном деле» XX века были очень жестоко отвергнуты. Даже после смерти Маклеода (1935 г.), Бантинга (1941 г.) и Коллипа (1965 г.) «все более значимое положение Беста в научных кругах затрудняло постановку вопроса о реальной истории открытия инсулина». Публикации Яна Мюррея 1969-1971 гг. [147-149] были исключением по двум причинам: они ставили под сомнение приоритет канадцев в этом деле и впервые ставили вопрос об искренности канадцев в отношении их цитирования работ Паулеску.

После смерти Беста в 1978 г., правда начала постепенно всплывать на поверхность, как пророчески заявил Коллип в 1941 г. Главная цель книги Блисса [35] заключалась в освещении вклада Коллипа и Маклеода в этом открытии. Тем не менее, он был вынужден обсуждать и роль Паулеску в этом великом научном достижении, отчаянно пытаясь избежать неизбежной истины, которая была хорошо задокументирована беспристрастным шотландским диабетологом Яном Мюрреем: истинным первооткрывателем инсулина был и остаётся Н. К. Паулеску. Но вернемся к этому чуть позже.

Основная идея книги Блисса заключалась в том, что наиболее важные аспекты работы по практическому применению открытия

инсулина были проделаны Коллипом и Маклеодом. Так как под руководством Маклеода Коллипу удалось очистить экстракт только в 1922 г., момент его открытия должен был быть перенесен на январь 1922 г. Как можно изменить год такого открытия через семьдесят пять лет после того, как оно было объявлено?!

В этой ситуации дилемма очень деликатна. Если это событие должно быть отнесено к 1921 г. и не может быть перенесено на другой год, то, следовательно, оно должно строго относиться к экспериментам, проведенных на животных, поскольку в 1921 г. не сообщалось о введении инсулина человеку. Кто опубликовал в 1921 г. такие данные? Ответ один – только Паулеску. Где проводилось это исследование? В Бухаресте. Где публиковались его работы? В Бухаресте, Париже и Льеже. Вот почему, по логике вещей, продиктованной Блиссом, антидиабетический гормон поджелудочной железы стал чисто европейским открытием, каким оно действительно было и останется в истории медицины.

До этого великая заслуга оставалась в канадских «конюшнях». Блисс утверждает, что оно должно быть отнесено к тому времени, когда инсулин успешно применялся у человека. В этой ситуации заслуга должна принадлежать Коллипу (очистителю экстракта), Маклеоду (координатору этой деятельности) и Кэмпбеллу (сделавшему первую инъекцию инсулина человеку). Датировку открытия необходимо перенести на 1922 год, когда произошли эти события и были написаны публикации о них [10-14, 50].

Задержка на один год этой даты, вероятно, считалась неприемлемой. В 1993 г. Блисс [37] идет на важный компромисс: он относит открытие инсулина к 1921 г. и добавляет Паулеску в канадскую группу (Бест, Маклеод, Бантинг и Коллип), представляя всех пятерых «первооткрывателями инсулина», слева направо:

Бантинг, Маклеод, Бест, Коллип (1993 год) и Паулеску.

Это первый из ряда компромиссов, на которые придётся пойти Блиссу и канадской историографии в отношении даной проблемы, что продиктовано тем, что каждый член канадской команды давал разные версии, стремясь присвоить себе как можно больше заслуг. Коллип, тем не менее, является исключением. Хотя, именно он был главным архитектором первого применения экстракта поджелудочной железы у человека, он не считал это чем-то большим, чем просто техническое достижение. Однако есть расхождения в разных версиях, выдвигаемых канадцами.

Итак, исходя из всех этих суждений становится ясным что, истинным первооткрывателем инсулина был Николае К. Паулеску, а не два канадца: Фредерик Бантинг и Чарльз Бест.

Согласно Дж.Дж.Р. Маклеоду:

«… открытие зависело от совместных усилий нескольких исследователей, работающих под моим руководством, одним из которых был доктор Бантинг». Или: «Благодаря сосредоточенным усилиям, за координацию которых я отвечал, мы дали науке чуть более чем за год практически законченную часть исследовательской работы».

Взгляд Бантинга также отличается:

«Он был готов приписать Маклеоду «самое замечательное» выполнение исследования физиологического действия инсулина, начавшееся, по его мнению, около 1 февраля 1922 года. В то же время Бантинг настаивал, что именно он и Бест открыли инсулин». [Блисс, с. 199].

Взгляд Беста на это открытие также противоречит фактам:

«Работа осенних месяцев, описанная в наших двух статьях (представляющая эксперименты, проведенные только на животных), была полностью выполнена Бантингом и мной». «Мы воспользовались советом доктора Маклеода, но он утверждает, что нам была предоставлена возможность убедительно доказать эффективность нашего экстракта на животных и, как будет сказано впоследствии, и на пациентах с диабетом, прежде чем другие члены физиологической группы приняло участие в исследованиях по этой работе» (это неверно, так как их клиническое испытание 11 января было полным провалом, да и то в 1922, а не в 1921 году).

Блисс в своей книге [35] выдвинул столько гипотез об открытии инсулина, что в конце главы «Кто открыл инсулин?» ответ на этот вопрос был оставлен на будущее».

Так кто же был первым исследователем, представившим самые убедительные результаты? Конечно, ответ предельно ясен: Н.К. Паулеску. Дата открытия: 31 августа 1921 года.

Блисс в своей книге [35] пытается избежать этого факта, считая работы Зельцера, Скотта, Мурлина, Кляйнера не менее важными, чем работы Паулеску. Но на наш взгляд, их работы никоим образом нельзя сравнивать с работами Паулеску. Таково мнение сэра Э. Шарпи-Шаффера в 1926 г. [224], когда он говорит:

«Однако это не относится к Н.К. Паулеску из Бухареста. Его эксперименты, начатые в 1916 г., но прерванные немецким вторжением в Румынию, были опубликованы в 1921 г. Они установили, что у собак, страдающих диабетом в результате экстирпации поджелудочной железы и проявляющих все признаки тяжелого диабета: (1) повышение содержания сахара в крови и её появление в моче; (2) увеличение кетоновых тел в крови и появление их в моче; (3) увеличение мочевины в крови и моче — эти признаки можно устранить внутривенным введением экстракта поджелудочной железы. Экстракт, который он использовал, был приготовлен из свежей

железы с добавлением ледяной дистиллированной воды, «возможно стерильное autant que». Его постепенно вводили в вену диабетической собаке, и эффекты за короткое время сводились к снижению уровня сахара в крови до нормального или меньшего уровня, а также к значительному уменьшению или устранению глюкозурии».

В более поздних опытах Паулеску были предприняты попытки выделить действующее вещество (названное им панкреином) под воздействием водных растворов кислот и щелочей, спирта и нагревания. Он обнаружил, что кипячение уничтожает активность и что экстракт, из которого большая часть белков была осаждена спиртом или нейтрализацией подкисленного экстракта содой, содержит только активное вещество. Кроме того, он обнаружил, что пероральное его введение не даёт никакого эффекта.

В том же году, когда Паулеску опубликовал свои первые эксперименты, исследования по этому вопросу были начаты Дж. К. Бантингом и Ч. Х. Бестом».

Если мы примем во внимание тот факт, что, согласно Блисс, «Возможно, Мурлин в Рочестере или Скотт в Колумбии, внимание которых было приковано к публикациями Паулеску», заключили, что работа Паулеску имела широкое распространение в среде учёных, которые занимались изучением внутренней секрецией поджелудочной железы. Его статьи были действительно убедительными, выполняя аксиому Дарвина, процитированную Блиссом, о том, что «заслуга достаётся человеку, который убеждает мир». Остаётся непреложным фактом то, что только Ф.Г. Бантинг и Ч.Х. Бест знали, что ошибочно цитируемая статья Паулеску было преднамеренным.

В конце этой главы мы расскажем, что думал Коллип об этом событии. На странице 238 Блисс пишет:

«В последующие годы Коллип очень неохотно говорил или писал об открытии, говоря, что истина должна быть найдена в научных публикациях и может появиться только после того, как все мы умрём».

Спасибо, Коллип, за ваш пророческий взгляд. Так что правду надо искать в научных публикациях! Какие публикации сделали канадцы в 1921 г.?

Мы завершаем эту тему чётким различием, которое Коллип, настоящий учёный, провёл между открытием инсулина и клиническим его применением:

«В настоящее время моя задача состоит в том, чтобы выделить в форме, пригодной для человеческого применения, принцип, обладающий такими чудесными силами, о существовании которых многие подозревали, но никто до сих пор этого не доказал. Если вещество подействует на человека, то это будет большим благом для медицины, но даже если оно не сработает, по крайней мере, в области

углеводного обмена будет добавлена важная страница веха». (Из письма, отправленного Коллипом Х. М. Тори, президенту Университета Альберты, 8 января 1922 г.).

Ясный вывод, который можно сделать из того, что было сказано выше, заключается в следующем: история открытия инсулина охватывает два больших этапа:

(1) фундаментальные экспериментальные исследования, проведенные исключительно на животных, которые привели к открытию антидиабетического гормона и определению его физиологических свойств и заслуга в этом принадлежит Паулеску из Бухареста (1921 год). Как справедливо сказал Ян Мюррей [140-149], в статье, опубликованной Бантингом и Бестом в феврале 1921 г. [8], они приводили только экспериментальные данные, полученные ими на животных, хотя и качественно уступающие данным Паулеску, в лучшем случае можно было бы их считать подтверждением этих данных.

(2) второй этап открытия, который означал внедрение его в клиническую практику, явно задуманный Паулеску, был впервые полностью осуществлен канадцами в Торонто в 1922 г. На этом этапе главным действующим лицом был Коллип, исполняющий свои исследования под руководством Маклеода.

Конечно, в этом деле славы на всех хватит. В первую очередь для Паулеску, за его 15-летнюю работу и для канадской команды, которая в «великолепной внутренней» борьбе, наконец, претворила в жизнь великое открытие Паулеску. Таким образом будет положен конец грандиозному научно-медицинскому скандалу прошлого века.

Поскольку эта логическая точка зрения, приписывающая заслугу открытия инсулина исключительно Паулеску, не могла быть принята канадцами, Блисс был вынужден найти способ увиливать, сводя к минимуму вклад Паулеску, предвзято заявляя, что:

«*Паулеску провёл меньше экспериментов, чем Кляйнер, не в последнюю очередь потому, что ему, должно быть, мешали очень примитивные методы, которые он использовал для измерения сахара в крови. Этот метод также давал удивительно низкие цифры, почти наверняка основанные на ошибках» (стр. 42).*

Мы можем вспомнить, что Блисс был очень впечатлен экспериментами Коллипа на кроликах, когда, по его словам (стр. 109):

«Последующий анализ крови указывает на фактическое отсутствие глюкозы».

Почему Блисс сомневался в правильности результатов Паулеску, которые никогда не были опровергнуты и в то же время он с энтузиазмом и восхищением принимал аналогичные данные Коллипа? Следует отметить, что феномен «агликемии», описанный Паулеску,

впоследствии был подтвержден и принят другими авторами (114). Тем не менее, Блисс непоследователен, потому что после критики Паулеску, он затем продолжает, осыпая его похвалами и заявив:

«С другой стороны, его результаты выглядели очень хорошими, его эксперименты были разнообразнее, чем у кого бы то ни было, и он явно намеревался упорствовать» (с. 42).

В самом деле, словно в противоречие с этим благоприятным изложением, на странице 210 он пишет:

«Возможно, Паулеску очистил бы свой экстракт; это никогда не может быть известно, хотя, по моему мнению, его ограниченные ресурсы, примитивные методы и теоретические заблуждения удержали бы его».

Если его сдержанность в отношении возможности Паулеску очистить этот экстракт можно было понять, потому что он не знал о патенте, представленном в Прологе 3, то его утверждения о «теоретических заблуждениях» Паулеску понять невозможно. Как мы уже говорили ранее, ни один из его конкурентов не продемонстрировал столь ясного понимания диабета.

Ещё одно негативное утверждение о результатах румынского автора заключалось в том, что они ошибочно их интерпретировали и донесли в искаженном виде до мировой мецинской и научной общественности. Поэтому работы Паулеску в своё время не получили должного признания.

Это утверждение совершенно не соответствует действительности, как многократно демонстрирует сам Блисс в своей книге [35]. На страницах 144-145, в связи с визитом Бантинга к Мурлину в Рочестер (лето 1922 г.), когда «ситуация с инсулином была кошмаром», потому что «все попытки увеличить количество экстракта, производимого в Торонто, терпели неудачи» Блисс относится к работе Мурлина в 1916 году, которая, хотя и началась хорошо, в конце концов «завела их в долгий тупик». По словам Блисса: «Мерлин оставил проблему экстрактов поджелудочной железы до октября 1921 года, когда результаты Паулеску побудили его их снова возобновить. Он добился интересных успехов в экспериментах с дыхательными коэффициентами на животных, когда Бантинг приехал в Рочестер в конце мая, чтобы представить Хейвенсу инсулин. Мурлин встретился с Бантингом, узнал больше о методах из Торонто и вместе со своими коллегами из Университета Рочестера запустил лихорадочную программу подготовки и тестирования экстрактов».

Таким образом, мы можем пологать, что Мурлин находился под влиянием результатов Паулеску, чтобы начать свои исследования с использованием методов последнего, как он заявил в своей статье 1923 г. [141].

Кроме того, эта встреча между Бантингом и Мурлином, должно быть, также коснулась этих результатов. Поскольку Бантинг ознокомился с ними несколькими месяцами ранее и, если даже он ошибочно процитировал работы Паулеску в статье, опубликованной ранее, у него была бы возможность на этой встрече исправить эту ошибку.

Вопреки утверждениям Блисса о том, что работы Паулеску не получили широкого признания, следует сказать, что через несколько месяцев после публикации его работ как в Европе, так и в Северной Америке такие исследователи, как Скотт, Мурлин, Маклеод и Шарпи-Скаффер, высоко их оценили. Даже Бантинг и Бест были достаточно «осторожны», чтобы процитировать его, хотя это было сделано в их собственной «оригинальной манере».

Глава 22.

«Интриги» Торонто

То, что произошло в Торонто в 1921-1923 годах, действительно было уникальной и странной историей. Что-то, касающееся в первую очередь этики и морали в области науки.

Всё началось с «маленькой идеи Бантинга», записанной однажды ночью в конце 1920-х годов в его блокноте:

«Лигируйте протоки поджелудочной железы собаки. Поддерживаете собак в живых, пока ацинусы не выродятся и не покинут островки. Попробуйте изолировать внутреннюю секрецию от них, чтобы облегчить глюкозурию».

Как заметил Блисс (стр. 50):

«Предположения о том, что Бантинг «должен» думать, опасны, потому что все его рассказы о своём вдохновении появились только после того, как его жизнь изменилась, якобы, под их влиянием. Как видно из этой истории, Бантинг не был точным и надежным проводником событий, в которых сам участвовал. Сам себя он цитировал по памяти, и всегда неправильно».

Идея перевязки панкреатического протока не нова. Многие исследователи, начиная с Клода Бернара, использовали эту технику, чтобы продемонстрировать взаимосвязь между диабетом и поджелудочной железой. Выделение экстракта из «дегенерированной» поджелудочной железы началось с неправильного представления о том, что ацинусы содержат большое количество трипсина, разрушающий активность предполагаемого островкового гормона.

Позже Бантинг и Бест полностью отказались от этой «маленькой» и неправильной идеи. Но, со временем «маленькая идея» превратилась

в «Большую идею Бантинга». Это был главный аргумент, который он использовал для подтверждения своего приоритета в открытии инсулина. По иронии судьбы, после нескольких месяцев беспорядочных экспериментов, проведенных весной-летом 1921 г., и после ещё одного года борьбы с Маклеодом и Коллипом ему удаётся присвоить себе заслугу, уже сделанного открытия Паулеску в Бухаресте много месяцев назад.

Примечательно, что в начале 1922 года положение Бантинга в исследовательской группе в Торонто стало шатким в результате неудачной попытки 11 января использовать их экстракт, приготовленный вместе с Бестом, на 14-летнем диабетическом больном. Исследовательская группа была расширена Маклеодом за счет новых членов: Коллип, Ноубл, Хепберн, Кэмпбелл и Флетчер были вовлечены в проблемы, о которых Бантинг мало что знал. На самом деле, ни одна из работ этих исследовательских групп, не имела никакой ценности, кроме работы по очистке экстракта поджелудочной железы, для которой Маклеод присоединил Коллипа в команду.

Бантинг, в отсутствие какой-либо заметной исследовательской деятельности, считал, что для того, чтобы получить награду за работу, проделанную другими членами команды, закулисные маневры важнее, чем работа сама по себе. «Синдром Бантинга» внезапно обострился, когда Коллипу удалось очистить экстракт панкреаса и, особенно, когда он назвал его «экстрактом Коллипа», а 23 января он был успешно использован при лечении того же молодого пациента, что не удалось Бантингу десять дней до того.

3 мая 1922 года в Вашингтоне, округ Колумбия, на собрании Американской медицинской ассоциации Маклеод представил открытие инсулина, основанное на успешном лечении нескольких пациентов экстрактом Коллипа. На этой встрече Бантинг не участвовал, сославшись на высокую стоимость транспорта из Торонто в Вашингтон.

Поскольку Маклеод высоко ценил Коллипа, они оба стали его (Бантинга) заклятыми врагами. Это был период, когда он распространил слухи о том, что Маклеод хотел украсть его работу среди сотрудников университета, особенно среди тех, кто, как известно, враждебно относились к Маклеоду.

Летом 1922 года ситуация Бантинга, радикально изменилась из-за стечения событий, которые будут обсуждаться позже. В эту комбинацию также входит тот факт, что летом 1922 года, в решающий период для практического применения открытия, Маклеод совершил ошибку, уехав из Торонто в обычные летние каникулы, в то время как Коллип, напуганный повторяющейся физической агрессией Бантинга, также уехал из Торонто в Альберту. Поскольку Бест в этом конфликте

был незначительной фигурой, Бантинг остался единственным «бойцом на ринге». Как упоминает Блисс:

«Изменение состояния Бантинга этим летом 1922 года было почти полным» (стр. 193). Существенный вклад в это внёс Джордж Клоуз. Он убедил учёных с безупречной репутацией (Аллен, Джослин, Гейелин и другие) в том, что Бантинг был настоящим «первооткрывателем инсулина». Как правильно понял Блисс Клоуза:

«…Безусловно, тактически ему было полезно иметь Бантинга в качестве своего рода личного союзника, снабжающего его инсайдерской информацией об отношениях между ведущими членами Инсулинового комитета Торонто» (стр. 193).

Так в одночасье (на самом деле за несколько недель), Джослин перейдёт от «достижений Маклеода и его сотрудников» к новым и более полезным «достижениям Бантинга и Беста». Можно ли как-то прокомментировать быстрое изменение отношения других сотрудников Университета Торонто, которые последовали за новым ветром? Как мы покажем позже, этот «новый ветер» дул из политических кругов, тех, кто склонял чашу весов в пользу Бантинга.

Наконец, это неожиданно удачное лето 1922 года дало ему шанс получить удовлетворение, о котором до тех пор можно было только мечтать:

«После всех унижений минувшей зимы и весны, Бантинг был бы рад показать Маклеоду, что он превыше его» [Блисс, 194].

Это патологическое желание мести, характерное для параноиков, обретших власть, стало очевидным у него, как важный аспект «синдрома Бантинга», о котором мы поговорим ниже.

Чтобы выявить его характер, мы должны изучить реакцию на статью, написанную в Англии знаменитым первооткрывателем секретина сэром Уильямом Бейлисом, в которой утверждалось, что первооткрывателем инсулина был Маклеод. Бантинг отправился прямо к Маклеоду в сопровождении своего старого друга Гринуэя, репортера торонтской газеты «Стар», требуя, чтобы он опроверг заявления, сделанные Бейлисом в Лондоне.

Кларк Ноубл вспоминает, как выглядел Бантинг: «сидящий в кресле напротив Маклеода, положив ноги на стол, требующий немедленного опровержения статьи, и обвиняющий Маклеода в том, что он спроектировал ситуацию в свою пользу» [Блисс, стр. 195].

А вот что пишет далее Блисс про ответ Маклеода:

«Относительно письма, которое недавно появилось в «Таймс», следует отметить, что сэр Уильямс Бейлисс ошибается, утверждая, что идея получения инсулина из поджелудочной железы, через некоторое время после перевязки протоков, возникла у меня. На самом деле, это именно та часть работы, которая была начата доктором Бантингом,

который в сотрудничестве с мистером Бестом осуществили экспериментальную проверку в лаборатории профессора Дж.Дж.Р. Маклеода. В результате успешной демонстрации действия экстрактов из этого источника на больных диабетом животных, проблема физиологического действия инсулина была затем поднята на физиологическом факультете университета группой сотрудников, в том числе доктором Ф.Г. Бантинг и г-ном Ч.Х. Бест и под руководством профессора Дж.Дж.Р. Маклеода» [Блисс, с. 195].

Осознавая реальное значение слов Маклеода (о том, что его единственным вкладом в открытие инсулина была идея процедуры перевязки протоков), Бантинг оказал новое давление на него, чтобы он сделал четкое заявление, оставив ему всю заслугу в открытии инсулина:

«Теперь он утверждает, что я должен точно так же отдать ему должное за всю работу, которая была проделана после этого эксперимента (с перевязкой протоков). Этого я, конечно, делать не буду, так как он очень мало участвовал в работе, и совсем не участвовал в течение последних шести месяцев» (Письмо, отправленное Маклеодом Коллипу 18 сентября 1922 г.).

В конфликте между Бантингом и Маклеодом Бест чувствовал себя полностью обделённым. Он отомстит за это после их смерти, присвоив себе заслуги, которых никогда не имел. Фактически в деле открытия инсулина Бест играл самую второстепенную роль.

«Сентябрьская ссора» между Бантингом и Маклеодом, кратко описанная в книге Блисса, заканчивается просьбой полковника Альберта Гудерхема, председателя Инсулинового комитета Торонто, к Маклеоду, Бантингу и Бесту написать свои личные отчеты об открытии инсулина. Это было сделано в конце сентября 1922 года.

Маклеод объяснил свою критику работ Бантинга поверхностным знанием проблемы. Кроме того, его критика результатов Бантинга и Беста летом 1921 г. была сделана с целью защитить доверие к работе его лаборатории. Более того, он явно отклонил предложение Бантинга и Беста добавить его имя в их статью, которая будет отправлена для публикации в «Журнале клинической лабораторной медицины». Нежелание Маклеода поставить своё имя среди авторов в такой поверхностной статье, содержащей также нелепое, неправильное цитирование работы Паулеску, можно правильно интерпретировать как попытку защитить свою незапятнанную научную репутацию.

В своём отчете Маклеод честно представляет вклад Коллипа в работу команды, заявляя, что:

«*Это несправедливо со стороны Бантинга и Беста лишить его всякой заслуги, заявив, что они сообщили ему о процентном содержании спирта, при котором активное начало растворялось*.

Коллип отрицает, что они давали ему какую-либо полезную информацию, и они никогда не сообщали ничего подобного мне».

Действительно, Блиссу не удалось найти никаких следов техники для спиртовой экстракции, ни в последующих работах, ни в их публикациях 1922 года. Метод по типу: «Вор, кричит – держите вора!», с большим успехом был использован. Давайте прочитаем описание, которое Бантинг дал Маклеоду, и мы поймём, что оно идеально соответствует его собственному моральному портрету. Следует также отметить, что текст был написан вскоре после смерти Маклеода и через двенадцать лет после его отъезда из Торонто, куда он уже никогда не вернулся.

«*Маклеоду… никогда нельзя было доверять. Он был самым эгоистичным человеком, которого я когда-либо знал. Он думал при каждом удобном случае, чтобы продвинуться вперёд. Если вы что-то говорили Маклеоду утром, то к вечеру это было напечатано или прочитано в лекции под его именем. Он был жадным, эгоистичным, обманчивым, своекорыстным и лишённым правды, и всё же он был умным оратором и публицистом. Никогда не производил впечатление как физиолог, потому что брал всё, что у кого-то было, для своих целей. Любил признание и аплодисменты. У него были эгоистичные, подавляющие амбиции. Он был недобросовестным и мог украсть идею, или работу, из любого возможного источника. Как и все неприличные люди, Маклеод был трусом и скрытным слабаком, если что-то шло не так*».

Ненависть, проистекающая из слов Бантинга, как правильно заметил Блисс, «больше относится к Бантингу, чем к Маклеоду» (стр. 202).

Кажется, что порядочный и преданный учёный, каким был Маклеод, был глубоко затронут кампанией Бантинга против него. Как сказал Блисс (стр. 202):

«*Маклеод был сбит с толку Бантингом и его свирепостью. Ссора, кажется, сильно его беспокоила. Он никогда не выражал свои самые глубокие чувства по поводу Бантинга на бумаге и откровенно не говорил с друзьями о нём и о периоде открытий. В последующие годы именно миссис Маклеод время от времени высказывала замечания об «ужасном докторе Бантинге, который сделал нашу жизнь в Торонто такой несчастной». Изучив переписку Маклеода, и пообщавшись с людьми, которые его знали, я пришёл к выводу, что в глубине души Маклеод презирал Бантинга за его невежество, как исследователя и за грубость его манер, поведения и языка. Маклеод считал, я думаю, что Бантинг и Бест и близко не подошли бы к инсулину без его, а затем и Коллипа, помощи*».

Несмотря на очевидное научное невежество Бантинга и несостоятельностью его экспериментов, проведенных с Бестом летом 1921 года, ему удалось дискредитировать Маклеода таким образом, что сэр Генри Дейл из Университета Торонто сделал удивительное замечание, «что инсулин мог быть открыт только в лаборатории, директор которой (Дж. Дж. Р. Маклеод) был немного наивен»[36]. Однако, как правильно сказал Блисс в своей статье, посвященной Маклеоду [36]:

«...Пока его нашли, Маклеоду пришлось сплотить команду исследователей, которые буквально перегрызли друг другу глотки (поскольку Бантинг дважды напал на Коллипа)...». Он также должен был защищать себя от яростных злонамеренных нападок на его честь и достоинство, как учёного и человека.

Это был Звездный час Дж.Дж.Р. Маклеода, время, когда он использовал весь свой опыт и навыки учёного и администратора, а также мудрого человека, чтобы держать под контролем чрезвычайно нестабильную ситуацию, неуклонно продвигать работу, организовывать производство инсулина, тестирование и исследование, и, в целом, продолжть разработку своего открытия, таким образом, что мир науки и диабета быстро осознал, что лаборатория физиологии Маклеода в Торонто преподносит ему очень важный и очень ценный подарок. Пока Бантинг бушевал и дулся, напивался до беспамятства, замышлял интриги и, наконец, заставил себя вернуться на сцену в качестве врача, назначащего пациентам инсулин, Маклеод нёс огромное бремя работы и ответственности с огромным терпением, профессионализмом, твёрдостью и преданостью науки».

Хотя, остаются сомнения в честности Маклеода в отношении статьи Паулеску, о которой он узнал летом 1921 года, мы должны признать, что без его большого исследовательского опыта и его проверенной дипломатии клиническое применение открытия, сделанного Паулеску, было бы невозможно в Торонто Бантингом и Бестом, у которых было совершенно очевидно отсутствие опыта и правильного понимания того, что такое настоящее исследование. В остальном незаменимое присутствие Маклеода в канадской команде уже было подчеркнуто Праттом, который пришёл к выводу:

«*Заслуга открытия препарата инсулин, который можно было бы использовать в лечении (примечательно, что не использовался термин открытие инсулина), принадлежит исследователям из Торонто Бантингу, Бесту, Коллипу и Маклеоду, работавшими в одной команде*».

Хотя, это заявление должно было показаться ересью, в Торонто в 1954 году оно оказалось правдой, как позже показывает Блисс в своих работах [35, 36]. Несмотря на то, что Маклеод получил Нобелевскую премию в 1923 г., я убеждён, что проблемы, созданные Бантингом,

превышают почести, полученные им вследствие его деятельности в 1921–1923 гг. Это также было одной из причин его отъезда, в 1921 году из Торонто навсегда, и это также видно из следующего заявления Блисса об этом:

Сидя в клубном вагоне, когда поезд собирался увезти его из Торонто в последний раз, Маклеод сказал другу, что шаркает ногами, «чтобы стереть грязь с этого города»; а затем добавил «Маклеод был одним из самых известных сыновей Абердина, почитаемым на родине за выдающуюся карьеру в области физиологии и, по-видимому, не обеспокоенным позорной кампанией против него, которая время от времени прокатывалась через северную Атлантику из Торонто» [36].

Возникает вопрос: как могло случиться, что Бантинг с таким патологическим поведением, стал лауреатом Нобелевской премии за работу, проделанную другими? Ответ на этот сложный вопрос будет найден в следующей главе.

Глава 23.

Несчастная судьба Бантинга – «Синдром Бантинга»

Ответ на трудный вопрос, поставленный в предыдущей главе, таков: Бантинг извлёк выгоду из исключительного стечения обстоятельств, позволившего его имени оставаться связанным с эпохальным открытием, полностью принадлежащим Паулеску. Мы имеем в виду экспериментальный этап, убедительно доказавший наличие в поджелудочной железе эндокринного секрета. Этот гормон, полученный Паулеску, был назван им «панкреин». Впоследствии работу по очистке экстракта поджелудочной железы продолжил Коллип, что сделало его пригодным для лечения диабета человека.

Тем не менее, мы должны признать, что идея приблизиться к экспериментальному диабету, а также к его лечению в Канаде с помощью экстракта поджелудочной железы, принадлежала Бантингу. На самом деле, он не намеревался проводить фундаментальные исследования для открытия нового гормона, а хотел найти терапевтическое решение, используя технику связанную с его хирургической ориентацией. Это является причиной хирургического характера его экспериментального протокола: перевязка панкреатического протока, панкреатэктомия, в конечном итоге – трансплантация кусочка поджелудочной железы, приготовление панкреатического экстракта из иссечённой ткани и т. д.

До него многие исследователи пробовали этот подход, как в Европе (Зельцер, Гедон и Глей), так и в Северной Америке (Скотт, Мурлин и Кляйнер). Однако все они считали, что лечению диабета

должно предшествовать открытие внутренней секреции поджелудочной железы и её физиологическая характеристика. Бантинга, не знакомого с научными исследованиями, проблема раскрытия физиологических действий предполагаемого гормона меньше всего интересовала. Строгая критика ранних экспериментов Бантинга и Беста, сделанная Робертсом в декабре 1922 г. [215], по-видимому, почти не повлияла на них, обладающими непоколебимой ненаучной верой. Они ни в чём не сомневались. Робертс показал, что исходная гипотеза Бантинга и Беста (эксперимент с протоками с целью инактивировать действие панкреатического трипсина) была просто ложной. Именно, немедленное охлаждение измельчённой железы (предложенное Маклеодом, вдохновленным методом Паулеску), остановило самопереваривание свежей железы активированными ферментами.

Более того, Робертс показал, что эксперименты, проведенные 17 и 18 августа, с использованием цельной поджелудочной железы (также как и в технике Паулеску) были более эффективными и более продолжительными, чем эксперименты, проводимые с дегенерированной железой. Собственные данные Бантинга и Беста показали ошибочность их рабочей гипотезы. Вместо того, чтобы понять это, они сделали «удивительный вывод», что якобы экстракт цельной железы был слабее и полагали, что эксперимент подкрепил их гипотезу.

Для Бантинга все эти критические наблюдения были лишены смысла. Они превышали его способность к пониманию механизмов, так что он провёл летом несколько экспериментов с результатами, которые, с его точки зрения, были «убедительны». Другие мнения не имели значения и полностью игнорировались.

На самом же деле в то время инсулин уже был открыт Паулеску, хотя Бантинг и не подозревал об этом. Этап открытия уже был пройден, осталось только его применение у человека. Фактически всё внимание Бантинга было сосредоточено на этой цели. Когда ему стало известно о работах Паулеску, в которых сообщалось об открытии инсулина (названного им панкреином), и который описывался как «ключ к лечению этого синдрома», он понял, что производство препарата стало делом нескольких месяцев, если не недель – времени совсем мало оставалось.

Справедливо предчувствуя, что первое успешное введение экстракта поджелудочной железы человеку привлечёт к себе внимание и вся слава открытия инсулина будет принадлежать ему, Бантинг с разрешения, неожиданно полученного от Маклеода, применил «грязный экстракт» к молодому диабетику Леонарду Томпсону. За этим несчастным случаем 11 января 1922 г. последовали серьезные

локальные побочные эффекты, которые остановили эксперименты. Таким образом, попытка Бантинга и Беста первыми использовать экстракт поджелудочной железы для лечения диабета полностью провалилась.

Поспешность и настойчивость, с которыми он предпринял свою отчаянную попытку 11 января 1922 г., объясняются тем фактом, что Коллип, которого Макеоуд представил команде, был очень близок к тому, чтобы получить экстракт, который можно было вводить человеку.

Их предчувствия вскоре стали реальностью, когда Коллип объявил о решении технических проблем, связанных с очисткой экстракта, названного его именем. Эта дерзость пробудила в Бантинге неудержимую ярость, за которой последовали жёсткие личные столкновения, оставшиеся настоящей «вехой» в истории современной науки и одним из главных симптомов «синдрома Бантинга». В 1940 году он сам сделал следующее описание этого инцидента:

«*Самый страшный удар пришёлся однажды вечером в конце января. Коллип становился все менее и менее общительным и, наконец, после недельного отсутствия, около половины пятого вечера вошёл в нашу маленькую комнату. Он остановился в дверях и сказал: «Ну, ребята, я нашёл». Я повернулся и сказал: «Хорошо, поздравляю. Как ты сделал это? Коллип ответил: «Я решил не делится с вами». Его лицо было белым, как полотно. Он сделал вид, что собирается уйти. Я схватил его одной рукой за шинель в том месте, где она сходилась спереди, и, почти приподняв его, жёстко усадил в кресло. Я не помню всего, что было сказано, но я точно помню, как сказал ему, что это была хорошая работа». Он ответил нам, что обсудил это с Маклеодом, и тот согласился с тем, что он не должен говорить нам, каким способом очистил экстракт*».

Этот знаменитый инцидент был описан в журнале Time в марте 1941 года сразу после смерти Бантинга, следующим образом:

«*На следующий день тело человека, который облегчил жизнь диабетиков лежало в Университете Торонто, пока коллеги вспоминали некоторые эпизоды бурной карьеры сэра Фредерика. Это был упрямый человек с сильными чувствами, внезапным характером и резкой речью. После того, как инсулин был открыт в 1921 году, биохимик Джеймс Бертрам Коллип был призван «отшлифовать» технику извлечения секрета. Препарат стали называть «экстрактом Коллипа». Бантинг набросился на него в университетском зале, швырнул его на землю, ударил головой об пол и завопил: «Значит, вы назовёте это «экстрактом Коллипа», не так ли?*»

Тот же случай был описан Бестом (конечно, в его частично сфабрикованной или скорректированной версии) в письме, отправленном в 1954 году сэру Генри Дейлу, следующим образом:

«Однажды вечером в январе или феврале 1922 года, когда я работал один в медицинском корпусе, доктор Дж. Б. Коллип вошёл в маленькую комнату, где у нас с Бантингом была собачья клетка и какой-то химический прибор. Он объявил мне, что покидает нашу группу и намеревается оформить патент на своё имя по улучшению нашего экстракта. Это показалось мне экстраординарным ходом, поэтому я попросил его подождать, пока не появится Фред Бантинг, и, чтобы убедиться, что он действительно появится, я закрыл дверь и сел на стул, который поставил напротив него. Вскоре, Бантинг вернулся в медицинский корпус, прошёл по коридору и зашёл в эту маленькую комнатку. Я объяснил ему, что сказал мне Коллип, и Бантинг, похоже, воспринял это очень спокойно. Я смог, однако, почувствовать, что раздражение растёт, и я пропущу последующие события. Бантинг был очень зол, и Коллипу повезло, что он серьёзно не пострадал. Я был встревожен из-за страха, что Бантинг сделает что-то, о чём мы оба очень будем сожалеть позже, и я помню, как сдерживал его со всей силой, которой только мне хватило».

Кларк Ноубл художественно описал этот бой: он нарисовал карикатуру, на которой Бантинг сидит на Коллипе и душит его, под названием «Открытие инсулина».

Несмотря на эти инциденты, 23 января 1922 года доктор Кэмпбелл применил «экстракт Коллипа» к тому же мальчику Леонарду Томпсону, на этот раз с полным успехом. Таким образом, это было первое успешное лечение диабета с использованием экстракта поджелудочной железы. Несмотря на его настойчивость и отчаянные усилия, Бантинг не смог ни произвести, ни первым успешно применить аналогичный экстракт. Заслуга в этом большом канадском достижении принадлежит, в первую очередь, Коллипу и Маклеоду, и, возможно, Бантингу и Бесту во вторую очередь.

Отдавая должное канадской команде за выделение первого, относительно нетоксичного экстракта поджелудочной железы, который будет использоваться для лечения диабета, стоит отметить, что метод производства экстракта, который так же хорош, если не лучше, чем у Коллипа, описан в патенте Паулеску от 10 апреля 1922 г., который не удалось применить на практике из-за отсутствия финансовой поддержки. Поэтому мне интересно, почему Румыния не претендует на приоритет в получении патента на экстракт, имея в виду, что цель этого патента была ясна: использовать его для лечения диабета.

В заключение, Бантинг и Бест, которым потомки приписывают открытие инсулина, не принимали участия в первой демонстрации

существования антидиабетического экстракта в поджелудочной железе, поскольку это принадлежит, исключительно, Паулеску. Они также не принимали участия в очистке экстракта, вводимого человеку, поскольку оно принадлежит, исключительно, Коллипу. И эти факты не подлежат ни малейшему сомнению.

Глава 24.

Страннее, чем вымысел

Вопрос, который занимал учёных в течение последних ста лет, заключается в следующем: как Бантингу удалось присвоить заслугу за открытие инсулина, а также заслугу за его практическое применение?

Ответ на этот вопрос очень простой: Бантинг выиграл от необычайного сочетания удачных событий, которые в связи с его незаурядным характером (часть «синдрома Бантинга»), привели к уникальному в истории науки поступку. Скромный врач с хирургическим образованием, не имеющий исследовательского опыта и неспособный правильно оценить результаты своих экспериментов, публиковал пару скромных научных работ, которые, в конечном итоге, получили высшую научную награду: Нобелевскую премию.

Вот вкратце, на основании документов и реальных данных, объяснение этого «уникального феномена»:

– В тот период своей жизни, когда он потерялся в маленьком городке в Канаде, Бантинг прочитал статью, в которой предлагался предмет исследования, где можно было подойти хирургическим путем. Его медицинское образование, очевидно, было очень скромным, поскольку он даже не знал правильного названия болезни, о лечении которой шла речь. Мы имеем в виду его знаменитый «диабет». Незнакомый с этой болезнью, для которой собирался найти способ лечения, очевидно, что его главным желанием было найти не лекарство от неё, а сам предмет для «исследования», который позволил бы ему получить временное рабочее место в Торонто. Для него было счастливым совпадением, что тема представляла большой теоретический и практический интерес и была уже близка к разрешению. Тот факт, что Бантинг не знал о трудностях, с которыми столкнулись те, кто до него взялся за это, объясняется полным отсутствием сдерживающих факторов при выборе темы, которой он мечтал заниматься в лаборатории физиологии Университета Торонто;

– Он нашёл превосходный багаж знаний об углеводном обмене и даже о диабете у известного профессора Дж.Дж.Р. Маклеода и, несмотря на плохое впечатление, которое «скромный претендент»

произвел на него, тот все же принял предложение Бантинга провести исследование. Осознавая полное отсутствие у молодого специалиста лабораторного опыта, Маклеод занялся подготовкой протокола эксперимента и поиском подходящего помощника (лучше подходил бы на тот момент молодой послушный студент) для проведения биохимических анализов. В Маклеоде, Бантинг и Бест нашли исследователя, который даже в его отсутствие в Торонто летом 1921 года прислал им ценную информацию о том, как проводить эксперименты, когда первый протокол не удался. В Маклеоде, Бантинг нашел настоящего учёного, который дал много рекомендаций по улучшению рабочего протокола в течение летних месяцев 1921 года, и который использовал свой авторитет и опыт, чтобы спасти плохую презентацию Бантинга, когда он сделал сообщение по предварительным результатам экспериментов – 30 декабря 1921 г. Очевидно, что он был не в состоянии понять огромную помощь, оказанную ему Маклеодом тогда перед очень серьезной научной аудиторией в Нью Хейвене. Более того, спасительное вмешательство Маклеода на этой встрече позже будет рассматриваться им, как первая попытка присвоить его заслуги. Взамен Маклеод никогда не ссылался на инструкции в письменной форме, переданные Бантингу и Бесту во время своего летнего отпуска в Европе. Среди них была информация о важных экспериментальных методах. Поскольку методика, предложенная Маклеодом в этот период, была идентична уже опубликованной великим румынским физиологом Паулеску, мы убеждены, что его информация исходила именно от Паулеску. Это могло бы объяснить, почему он никогда прямо не претендовал на роль, в рабочем протоколе. Наконец, в нём агрессивный и вечно мстительный Бантинг нашёл исключительного дипломата, способного игнорировать неподобающее хамское своё поведение, чтобы избежать конфликтов такого масштаба, которые могли бы нанести ущерб репутации его лаборатории и его имени. Какие доводы или угрозы заставили Маклеода согласиться удовлетворить императивные и наглые требования Бантинга, положив ноги на стол сидя напротив знаменитого профессора, мы, возможно, никогда не узнаем;

– Предположим, что после неприятных дискуссий, состоявшихся в сентябре 1921 года, Маклеод решил не продолжать работу с Бантингом, поскольку их первоначальный контракт был рассчитан всего на три месяца. Этот разрыв мог произойти даже после неудачной презентации, сделанной Бантингом в Нью-Хейвене 30 декабря 1921 года, но, к счастью для него он был спасён в последний момент благодаря вмешательству Маклеода. Он вытащил из рукава очень важный козырь, выставив на обсуждение некоторые свойства экстракта поджелудочной железы, известные из работ Паулеску. Это было подтверждено

Коллипом в экспериментах, проведенных по предложению Маклеода, независимо от Бантинга и Беста, а также, по-видимому, без их ведома. Отсюда и предположение Бантинга о том, что Маклеод пытался украсть все их заслуги. Если бы Маклеод решил, что в тот момент их пути разошлись, Бантинг покинул бы Торонто, не имея возможности претендовать на какое-либо признание. Всё, что они до сих пор доказали в своих опытах, не только не отличалось новизной, но и качественно уступало опытам Паулеску. Маклеод легко мог избавиться от Бантинга, используя этот аргумент, но он этого не сделал, о чем будет потом жалеть всю оставшуюся жизнь.

– Более того, поскольку в период с января 1922 г. по май 1923 г. Бантинг и Бест уже не участвовали ни в научной деятельности, ни в решении технических проблем, приведших к выделению инсулина, то и оказание их услуг на этом этапе не имело никакого значения. Это момент, когда Бантинг был на грани отчаяния. Человек в такой ситуации становится опасен уже тем, что ему нечего терять. С этих пор он будет продвигаться без каких-либо оснований, для своего оправдания в битве против Маклеода, используя самые низменые методы, до которых профессор не мог опуститься. Таким образом, победила наглость и хамство в самом прямом смысле этих слов.

Тем временем он нашёл в Бесте очень полезную пешку, которую использовал по своему усмотрению против Маклеода и Коллипа. Невинный и скромный с научной точки зрения, Бест позже получит полную выгоду от битвы между Бантингом и Маклеодом в соответствии с принципом, что «когда двое ссорятся, третий выигрывает». Поскольку К.Х. Бест пережил 56 лет после событий 1922 года и 13 лет после смерти Коллипа, он имел возможность беспрекословно и неоднократно излагать свою собственную версию, которая привлекла бы к нему внимание.

Также он нашёл чувствительную личность в блестящем биохимике Дж. Б. Коллипе, который, наконец, не смог выдержать повторяющиеся физические агрессии, напугавшие его до такой степени, что он был на грани того, чтобы бросить всю свою работу. Есть выписка о возвращении его в свой собственный университет Альберты. Все заслуги Коллипа будут вскоре немедленно безоговорочно и беззастенчиво присвоены Бантингом и Бестом. На единственном этапе, на котором канадцы превзошли Паулеску, т. е. на этапе очистки экстракта поджелудочной железы, Бантинг не внёс никакого вклада, вся заслуга принадлежала Коллипу, а затем Уолдену из компании Лилли. В интервью, напечатанном в выпуске Star от 8 сентября 1922 года, Коллип сделал следующее заявление:

«*В Торонто есть люди, которые считают, что я не имею права заниматься физиологическими исследованиями. В противовес этому я*

бы сказал, что, когда вступил в группу сотрудничества в начале декабря 1921 г., я имел в виду приложить все свои усилия для продвижения исследований, независимо от трудностей. В результате, когда я сделал определенное открытие, мои собратья вместо того, чтобы радоваться, были откровенно раздражены тем, что мне посчастливилось задумать эксперимент и успешно провести его. Мои собственные ощущения сейчас в этом вопросе таковы, что всё исследование с его последствиями было отвратительным делом».

В остальном Коллип был единственным членом канадской команды, скромный и не пытавшийся присвоить себе признание за открытие инсулина, заявив, что его вклад в эту команду был «не больше обычного для любого хорошо подготовленного биохимика...».

Бантинг умел использовать канадскую прессу, как важное средство распространения некоторых заслуг, принадлежавшие всей группе, и которые средства массовой информации приписывали ему. Здесь он старался представить себя застенчивым и скромным исследователем, пожертвовавшим всем на алтарь науки, претерпевая «суровые лишения». Таким образом ему удалось создать эффективное лобби, через которое он распространял информацию, благоприятная для него и невыгодной для Маклеода. С другой стороны, дело обстояло так, что все, кооптированные в группу, собранную Маклеодом, не могли как личности претендовать на первенство. Тем не менее, Маклеод всегда должен был разделить мнение, что идея проведения этого исследования принадлежала Бантингу. В 1922 году тот появился, как первый автор почти всех опубликованных работ, даже в статьях, в которых его вклад был незначительным или вовсе отсутствовал. Постепенно все, что накапливалось в качестве новых знаний о физиологической характеристике экстракта поджелудочной железы, тихо, но окончательно попадало в его когти. Эта участь постигла и экстракт, очищенный Коллипом, а также первое успешное его введение человеку.

Таким образом, Бантинг стал центральной фигурой в «инсулиновом деле», поскольку Маклеод и Коллип сочли ниже своего достоинства участвовать в этой интриге. Более того, из-за плохой репутации Бантинга в Университете Торонто, они не решались встать на его сторону и их молчание сплотило кампанию Билли Росса в поддержку Бантинга, который с помощью Маллока выдвинул идею о том, что Бантинг представляет собой «коренного канадского гения», заслуживающего всяческих почестей. Проблема инсулина стала стратегической политической канадской проблемой, в решении которой должно было участвовать всё канадское правительство.

Из двух писем Маллока Кингу от 21 и 23 марта 1923 г. можно цитировать следующие фрагменты:

Польза для мира от открытия доктора Бантинга просто неисчислима. Он признан во всем мире продуктом канадского ума, и мне кажется уместным, что Канада в целом должна отождествлять себя с ним, сделав существенный подарок одному из величайших благотворителей всех времён и всему роду человеческому...

...с точки зрения вашего правительства, мне кажется, что канадская гордость, канадская благодарность и канадское достоинство были бы лучше всего удовлетворены, если бы все потребности ситуации шли от имени народа Канады за счет гранта от правительства Доминиона».

«...Бантинг в вопросах исследований обладает исследовательским инстинктом. Отчасти, я думаю, он почти гений в вопросах научных исследований. Те, кто его знают, описывают его как простого, невозмутимого, застенчивого и вдумчивого человека».

Эта паранояльная болтовня Билли Росса повлияла на политиков того времени и, к сожалению, также на некоторые медицинские круги, чьё знание проблемы пришло только из прессы. Чтобы повлиять на представителей медицинского мира, Билли Росс с завидным умением использовал письма поддержки примерно от 116 известных деятелей Соединенных Штатов, таких как Аллен, Джослин, Вудьятт; Уильямс и Уайлдер среди прочих. Они знали о проблеме только понаслышке, так как до этого времени статьи, опубликованные канадцами по этому вопросу, были немногочисленны и неактуальны. Однако, в их письмах указывалось, что Бантинг и его соратники имели явный приоритет в открытии инсулина. Эти письма поддержки должны были сыграть свою роль в последующих событиях.

Они уже знали, что Коллип был близок к получению достаточно чистого экстракта для введения человеку. Потенциальная выгода Лилли от получения лицензии на производство этого экстракта была огромной. Как ответственный учёный, Маклеод был сдержан в отношении возможного быстрого практического применения своего открытия, учитывая, что их данных было недостаточно для обеспечения коммерческого производства препарата. Поддерживая хорошие отношения с Маклеодом, Клоуз все понял и быстро переключился на Бантинга, для которого соблюдение обычных процедур тестирования

нового продукта было пустой тратой времени. Какая осторожность? Какая этика? Всё сводилось к получению любой ценой (разумеется, за счёт пациента,) приоритета клинического применения экстракта. Именно этого, в тот момент, желал и «бизнесмен» Клоуз. Отныне он будет основывать свои планы исключительно на Бантинге. Поскольку Маклеод представлял группу из Торонто, которая месяцами работала над экстрактом поджелудочной железы, Клоуз много раз пытался добиться патентования экстракта и решения о его производстве. Наконец, 2-3 июня 1922 года Коллип и Бест отправятся в Индианаполис, чтобы предложить компании Lilly всё, что они (фактически Коллип) знали о методе очистки экстракта, с помощью которого были получены первые успешные результаты при лечении диабета человека. С этим соглашением они быстро приступили к работе и за очень короткое время успешно выпустили первые флаконы инсулина. Бантинг, подозревая, что компания «Лилли» теперь может решить проблему без него, тоже отправился в Индианаполис. По прибытии, он смог удостовериться в их благонадежности, получив все 150 доступных флаконов инсулина. В начале августа Клоуз сделает на их встрече в Нью-Йорке предложение, которое отомстит за его унижение в Торонто, где все знали, что он не представляет никакой научной ценности.

Всё это произошло на встрече физиологов в Вашингтоне, округ Колумбия, когда Маклеод, с большой помпой, объявил об открытии инсулина. Бантинг отказался принять участие, поскольку научная конфронтация поставила бы его в очень неприятную ситуацию, испортив его хороший имидж, который он завоевал в Соединённых Штатах. Чтобы вызвать сочувствие политиков и учёных, он объяснил своё отсутствие плохим финансовым положением. Также убедил Беста не принимать участие в этом мероприятии, оставив впечатление, что их отсутствие было протестом против Маклеода, который не отдавал им должного, как они считали.

Здесь, в Соединенных Штатах, к Бантингу относились как к великому ученому, хотя Клоуз знал его настоящую ценность. Предложение, исходившее от Клоуза, заключалось в том, чтобы Бантинг координировал крупное клиническое испытание с известными Алленом и Джослином в его экспериментальной группе. Выводы планировалось опубликовать в специальном выпуске «Журнала

метаболических исследований», который должен был бесплатно распространяться на всей территории Соединенных Штатов . Наконец, этот материал появится в номере за май 1923 года.

Бантинг ликовал, в то время как Клоуз подпитывал его паранойю в письме от 11 августа 1923 года, которое могло бы объяснить многие странные события, сопровождавшие оспаривание присуждения Нобелевской премии в 1923 году:

И если бы это произошло, вы бы не только получили полное признание за свою работу, но и сделали бы первый шаг к получению Нобелевской премии по физиологии и медицине для вас и ваших сотрудников» [Блисс, с. 149].

С этим обещанием Бантинг, спокойно почевал под большим прикрытием компании «Лилли», щедро спонсируя и обеспечивая преданного сторонника её интересов. В эйфории предсказуемого и продолжительного успеха, Клоуз и Лилли упустили одну вещь: оценку своих действий со стороны потомков. Предложение Бантингу награды за работу, проделанную группой Маклеода, особенно за работу Коллипа, кажется, не было этически правильным решением:

Подводя итог, можно сказать, что «счета» Бантинга пополнились как открытием инсулина, сделанным Паулеску, так и клиническим его применением, ставшее возможным благодаря «экстракту Коллипа». Это чисая Истина, хотя трудно представить, что это могло быть возможным. Его цель была достигнута благодаря эффективности, с которой действовал вирус «синдрома Бантинга» в условиях агрессий, безнравственности и непристойности имея в этом полную свободу. И Маклеод, и Коллип были сбиты с толку свирепостью Бантинга. В письме, отправленном Маклеодом A.B. Macallum от 14 сентября 1922 г., читаем:

Я считаю, что Бантинг настолько преуспел в том, чтобы посеять во мне семена недоверия, что мне будет необходимо не предпринимать никаких шагов, неверно истолкованые».

К сожалению, в момент этих событий международное научное сообщество не имело возможности адекватно отреагировать и расставить вещи по своим местам, став соучастником несправедливости в отношении многих достойных, но скромных,порядочных ученых.

ОТКРЫТИЕ ИНСУЛИНА – КРИТИКА

Дж. С. Баджадж

Комментарий Дж.С. Баджадж (Индия) члена правления Международной Диабетической Ассоциации, из монографии «Инсулин и метаболизм», Бомбей, 1972 г.

Историю определяют как методическую запись и интерпретацию событий прошлого. Одной из важных функций, возложенных на историка, является установление преемственности настоящего с прошлым. Пятидесятая годовщина «открытия» инсулина кажется наиболее подходящим поводом для критической оценки вклада работ, завершившиеся эпохальным событием».

Вторым важным событием того времени стала блестящая работа Паулеску:

1) Введение экстракта поджелудочной железы в яремную вену собаке с диабетом после панкреэктомии приводило к снижению и даже временному подавлению гипергликемии и глюкозурии.

Паралельно с этим наблюдалось резкое снижение кетоновых тел в крови и моче.

2) Этот эффект начинался сразу после инъекции, достигал пика через 2 часа и продолжался около 12 часов.

3) Введение экстракта поджелудочной железы в вену нормального животного вызывало выраженную гипогликемию.

4) Внутривенное введение изотонического раствора натрия хлорида или экстракта других тканей, исключая поджелудочную железу, было совершенно неэффективным.

Недавно Павел предоставил информацию о работе Паулеску на встрече Международной диабетической федерации, состоявшейся в Буэнос-Айресе, Аргентина, в августе 1970 г., где он сослался на свою переписку с Бестом по этому вопросу. В письме от 15 октября 1969 г. Бест пишет: «Я очень сожалею, что в нашем переводе статьи профессора Паулеску была допущена ошибка. Я не могу вспомнить, через столько времени точно, что именно произошло. Так как это было почти 50 лет назад, я не помню, то ли мы полагались на свой ломанный французский, то ли нам сделали перевод». Тем не менее, статья Беста, появившаяся в 1942 году как специальный вклад в Мемориальный номер Бантинга в Журнале Канадской медицинской ассоциации, неожиданно

даёт ответ. Соответствующий абзац звучит так: «Скромность Бантинга была очевидна с самого начала исследования. Нашей первой задачей было просмотреть литературу в попытке получить лучшее представление о различных оперативных процедурах, которые применялись при работе с поджелудочной железой. Профессор Маклеод сообщил мне, что Бантинг чувствует, что ему придётся полностью полагаться на меня в вопросах перевода статей из французской литературы. Однако я обнаружил, что, когда мы получили публикации Гедона и других французских специалистов в этой области, Бантинг не хуже меня знал французский. Мы вместе переводили эти статьи… «Похоже, что статья была переведена и Бантингом, и Бестом, и что они пропустили эту ошибку не из-за недостаточного знания французского языка».

Однако, кажется менее вероятным, что Маклеод упустил правильную интерпретацию работы Паулеску. В монографии «Метаболизм углеводов и инсулин», опубликованной им в 1926 г., он пишет: «Пока эта работа велась в Торонто, наше внимание привлекла статья Паулеску».

Из «Инсулин и метаболизм», Боомбей, 1972 г.

Глава 25.

Бест был последним упущенным шансом учёных Канады устранить несправедливость по отношению к Паулеску

Ч.Х. Бест (1899–1978) получил степень бакалавра искусств в Университете Торонто в 1921 году и потом продолжил обучение на медицинском факультете. В очень молодом возрасте он был привлечен Маклеодом в группу, которая должна была завершить практическую часть открытия инсулина. Из двух студентов, предложенных Маклеодом, Нобла и Беста, в помощь Бантингу в его экспериментах, последний был выбран по жребию «подбрасыванием монеты». Он только что закончил второй курс физиологии, а судьба позволила ему стать частью истории диабета. Как мы показали ранее, основная работа, проделанная Бестом вместе с Бантингом, проводилась с 17 мая по сентябрь 1921 г. Его задача в группе первоначально была чисто технической, но со временем включили и в изучение физиологических свойств инсулина. Хотя его вклад в большое достижение 1922 года в

Торонто был очень мал, в результате битвы между Бантингом и Маклеодом его роль в этом деле стало постоянно расти.

На Митинге в Нью Хейвене в декабре 1921 г. кажется, что Бест спокойно остался на своём месте, любезно восприняв плохой доклад Бантинга и с восхищением слушая, как Маклеод смог пробудить интерес компетентной аудитории, в проблемах диабета. Он также с удивлением заметил, как и Бантинг, что Маклеод привёл в дискуссии ряд экспериментальных данных, полученных Коллипом, о которых они не знали.

Это время, когда у него появились вторые, но хорошо запрятанные мысли о Коллипе. Его отвращение к нему проявится гораздо позже, в 1922 году, когда Коллипу удастся очистить экстракт поджелудочной железы. Такую же ненависть Бантинг передал Бесту против Маклеода, утверждая, что последний пытался украсть их труд.

Под дурным влиянием, Бест соглашался участвовать в первых поспешных клинических испытаниях их «грязного» экстракта, опасность которого для человека он осознавал. Убежденный Бантингом в том, что первое клиническое введение инсулина может принести им широкое признание, он присоединился в компании, предпринятую средствами массовой информации в их пользу. Оказывается, жажда славы иногда возрастает прямо пропорционально возрасту.

Паулеску [19] недавно продемонстрировал угнетающий эффект экстракта цельной железы на количество сахарных, мочевинных и кетоновых тел в крови и моче у диабетических животных. Он утверждает, что инъекции в периферические вены не дают никакого эффекта, и его эксперименты на оставшихся в живых собаках показывают, что вторые инъекции не дают такого выраженного эффекта, как первые».

Позднее, как сказал Блисс (стр. 236), «Бантингу не нравились амбиции Беста; а Бест не мог уважать Бантинга, как учёного». Это заявление лучше всего представляет их настоящие глубокие чувства и позицию.

К несчастью для него, конфликт между Бантингом и Маклеодом заставил сделать выбор в пользу первого, что спровоцировало его агрессию против Маклеода, который навсегда и с большой досадой покинул Торонто в 1928 году.

Давайте кратко рассмотрим отношения Бантинга и Паулеску. Из работы Блисса мы знаем, что Бест и Бантинг ознакомились со статьями Паулеску в Comptes Rendus des Séances de la Société de Biologie от 23 июля 1921 г., которые они цитировали в запутанной, искаженной и пренебрежительной манере. Вот текст, относящийся к выводам:

Почему Маклеод, по-видимому, читавший работу Бантинга и Беста, подготовленную для их первой публикации, не обратил их

внимания на эту серьезную ошибку, мы никогда не узнаем. Была ли это только грубая ошибка перевода, как утверждает Бест в своём письме от 1969 г. к проф. И. Павелу? Это возможно, хотя Мюррей считает такое объяснение «наивным», а Лубатьера «неприемлемым».

В своей книге Bliss [35] в отношении Маклеода пишет: *Возможно, как это обычно бывает даже с самыми информированными профессорами, Маклеод ещё не был знаком с работами Паулеску*» (стр.

Маклеод опровергает это утверждение в 1926 году, в своей книге «Метаболизм углеводов и инсулин», где он ясно пишет, что вся канадская группа знала о достижениях Паулеску:
Пока эта работа шла в Торонто, мы обратили внимание на статью Паулеску, а после её завершения — на статью Глея. Об исследованиях Паулеску было сообщено на собрании Reunion Routaine de Biologie весной 1921 года, на котором он описал влияние внутривенной инъекции стерильных экстрактов поджелудочной железы на процентное содержание сахара, кетоновых тел и мочевины в крови и моче собак с депанкреатизацией.

Не может быть никаких сомнений в том, что в результате инъекции количество всех трёх веществ в крови и моче заметно уменьшилось. Результаты были одинаковыми независимо от того, производилась ли инъекция в ветвь воротной вены или в яремную. Эффекты были заметны через час после инъекции, достигали своего максимума через два часа и проходили через двенадцать часов. Они варьировали в зависимости от количества желез, присутствующих в инъецируемом экстракте. Паулеску также заметил, что инъекция снижает уровень сахара, а также уровень мочевины в крови у нормальной собаки. Не зарегистрировано никаких наблюдений за поведением дыхательного коэффициента или содержания гликогена в печени, и не дано никаких доказательств того, что общие симптомы диабета уменьшились или продлили жизнь животного».

Это подробное и правильное описание работы Паулеску не оставляет сомнений в знакомстве с его данными со стороны членов канадской группы. Сам Маклеод отказался подписаться под статьями, опубликованными Бантингом и Бестом, где работа Паулеску была грубо искажена, и вероятно этот шаг был предпринят для того, чтобы не скомпрометировать свою профессиональную репутацию.

Кроме того, в конце 1923 г., после присуждения Нобелевской премии, Паулеску отправил свои письма Бантингу и Маклеоду с просьбой разъяснить вопросы касающиеся открытия инсулина. Однако никакой реакции с их стороны не последовала.

Блисс пытался убедить нас [35], что работа Паулеску не была известна исследователям того времени. Ничто не могло быть более

лживым. Уже в ноябре 1921 г. Э.Л. Скотт (получивший за несколько лет до этого экстракт поджелудочной железы) послал Н. К. Паулеску поздравительное письмо за его статью, опубликованную в «Archives Internationales de Physiologie» от 31 августа 1921 г., и Дж. Р. Мурлину, другому известному исследователю в штатах в 1923 г. [140], который возобновил свои исследования, стимулированный статьями Паулеску. Так как же могло случиться, что работа последнего, хорошо известная другим исследователям из Северной Америки, не была известна Бантингу и Бесту?

В 1926 г., Дж.Дж.Р. Маклеод в «Метаболизме углеводов и инсулин» [125] и сэр Шарпи-Шафер, знаменитый английский эндокринолог, в своей работе «Эндокринные органы» [224] посвятили значительное место Н. К. Паулеску, представляя замечательным образом его вклад в раскрытие свойств эндокринной секреции поджелудочной железы.

Мы должны признать, что, тем не менее, Бантинг и Бест, возможно, не были хорошо знакомы с работами Паулеску 1921 года. Однако, этого нельзя относить к последующим годам. Почему они не ссылались на Паулеску в своих более поздних публикациях? Это сложный вопрос для канадской историографии. Для нас ответ ясен: Бест, Бантинг и Маклеод были знакомы с ними, где он ясно и точно объявил об открытии инсулина. Если бы они приняли эту истину, это означало бы признание открытия за Паулеску. Для этого им требовались нравственность и приличия, качества, которых не хватало в «крабовой корзине» Торонто. Это объясняет, почему попытки Паулеску восстановить правду в 1923 году были полностью проигнорированы канадцами. После этих событий в Торонто обо всем благополучно и надолго забыли.

Дело в том, что даже после письма, направленного проф. И. Павелу (1969 г.), в котором Бест выразил сожаление по поводу неправильного цитирования 1921 г., он не сделал публичного упоминания Паулеску ни в одном из своих многочисленных последующих публичных выступлений по поводу открытия инсулина.

Совсем недавно мы обнаружили письмо Беста от 10 января 1972 года, в котором говорилось следующее:

Уважаемый доктор Павел!

Приношу самые искренние извинения за долгую задержку с ответом на ваше письмо. Я читал лекции в Англии и на континенте и только недавно вернулся в Торонто.

Я много раз говорил об истории инсулина в течение 1971 года. В некоторых случаях это было по приглашению, по работе в Торонто, в других случаях на выступлениях посвященных, как Паулеску так и

Кляйнеру. Некоторые из этих лекций будут опубликованы в дальнейшем.

Я думаю, вы согласитесь, что было важно очищать наши экстракты, содержащие инсулин, и вводить их в течение длительного времени собакам с депанкреатизацией. Завтра исполнится пятьдесят лет как пациенту был впервые успешно введён инсулин.За это время мы провели более 100 успешных экспериментов и подготовили почву для клинического применения материала.

Как вы знаете, доктор Дж. Б. Коллип, используя информацию, полученную в течение девяти месяцев, очистил наш экстракт и использовал его для лечения пациентов здесь в январе и феврале 1922 года. В процессе возникли трудности, и мне пришлось вернуться самому к приготовлению инсулина. Сильно модифицированный процесс показал себя и работал хорошо.

Недавно у меня было несколько бесед с профессором Фрэнком Янгом, и я готовлю материал о работе в Торонто, для опубликования его в подходящее время.

С большим и сердечным приветом.
Искренне Ваш,
Чарльз Х. Бест

Это письмо, когда было прочитно впервые сразу было вставлено в эту главу и это укрепило уверенность в том, что основными целями Беста были: во-первых, присвоить как можно больше заслуг в этом историческом открытии, сильно преувеличив его вклад, насколько было возможно, что видно из утверждений, искусно искажающих истину, например, что за пятьдесят лет (на момент написания вышеприведенного письма) он уже проводил более 100 успешных экспериментов заявляя, что на следующий день исполнится пятьдесят лет с тех пор, как пациенту впервые ввели инсулин. Он ссылается здесь на безуспешное введение их «грязного экстракта», вызывающего серьезные побочные эффекты; что интересно, он ни разу не упомянул Бантинга и Маклеода, а говоря о Коллипе, умаляет его заслуги, подразумевая, что очищение было основано на информации, полученной ими за девять месяцев; в отношении трудностей с приготовлением инсулина он заявил, что «значительно модифицированный процесс работал хорошо», не отдавая должное Уолдену из компании «Лили»; наконец, в конце письма он упомянул несколько переговоров с профессором Фрэнком Янгом, председателем комитета IDF, созданного для уточнения приоритета в открытии

инсулина. Как Янг мог бы оставаться беспристрастным в этой ситуации?

Хотя К.Х. Бест заявил, что в своих лекциях он «подробно» обсуждал вклад Паулеску и многих других, работающих с экстрактами поджелудочной железы, мы не знаем, были ли они опубликованы, как он это обещал.

Похоже единственной его целью было успокоить профессора Павела и помешать ему идти дальше в данном расследовании. Вот причина великого разочарования Павела, когда он говорил о непорядочности Беста.

Нетрудно предугадать, насколько это повлияет на исправление репутации группы из Торонто. Бест был недостаточно мужественным, чтобы сделать этот шаг, «синдром Беста» — это синдром трусости, отсутствия этики и морали, о котором Паулеску говорил в 1928 году, незадолго до своей смерти».

На мой взгляд, Бест был не самым виновным участником Канадской группы, но, безусловно, он был последним, у кого оставался реальный шанс исправить старую несправедливость, чего он не сделал.

ЧАСТЬ ПЯТАЯ
ПРОТЕСТЫ И РАЗОЧАРОВАНИЕ ПАУЛЕСКУ В 1923-1925 гг.

Глава 26.

Протесты Паулеску Нобелевскому фонду и комитету Парижской медицинской академии

Пока канадцы праздновали вручение Нобелевской премии 1923 года, объявленной в октябре месяце, Паулеску спокойно продолжал свои попытки претворить в жизнь открытие антидиабетического гормона, то есть завершить его очистку для подкожного введения человеку. Во избежание неприятных сюрпризов и почти как будто предвидя «кражу канадцев», он в начале 1922 г. подал заявку на патент под названием «Панкреин и способ его производства», который получил 10 апреля 1922 г. под номером: 6254. Как и последняя статья, опубликованная им 31 августа 1921 г. в «Международном архиве физиологии», содержание патента на «Панкреин» также является неординарным событием. Он содержит некоторые новые шаги в процессе очистки экстракта, использованного в предыдущих экспериментах, в конечном итоге с получением «чистой жидкости», достигающей степени чистоты, достаточно высокой для введения людям парантерально. Единственная проблема, которую нужно было решить, как указано в его патентной заявке, была финансовой:

«Чтобы использовать панкреин для лечения диабета человека, его необходимо производить в больших количествах, что требует больших капиталовложений».

Хотя Паулеску не удалось получить этот капитал в Румынии, канадцы легко нашли источники его в Соединенных Штатах Америки от компании Lilly. Известно, что 16 июля 1922 года, когда Клоуз посетил Торонто, чтобы обсудить результаты испытаний, проведённых с их продуктом под названием «Илетин» он был удивлён, увидев огромные проблемы, связанные с производством препарата, которые Коннотская лаборатория безуспешно пыталась решить.

Фактически, метод очистки Коллипа, принятый Лабораторией Коннота, оказался неточным и неустойчивым в полученных результатах. Принципиальный прогресс в очистке экстракта был достигнут Джорджем Уолденом, в июле 1922 г. в лаборатории Лилли в Индианаполисе, где он занялся целенаправленно производством инсулина. Поскольку, в то время в Торонто был признан только Бантинг; он и стал основным дистрибьютором экстракта Коллипа.

В последующие месяцы в компании Eli Lilly в Индианаполисе, используя огромные источники денег для обеспечения производственных нужд (саму железу, алкоголь, животных и квалифицированную рабочую силу) под руководством биохимика

Джорджа Б. Уолдена (1895–1982), было успешно усовершенствована техника очистки экстракта с помощью метода «изоэлектрической точки». Доработанный в конце 1922 года, он к февралю 1923 года покроет потребности Северной Америки, а также некоторых европейских центров в этом чудодейственном препарате.

Видимо, после открытия Паулеску единственные проблемы, требующие решения, были чисто техническими: очистка экстракта, содержащего инсулин, с целью введения его человеку. В этом отношении первый важный шаг был сделан Паулеску и доказательством тому является его патент, согласно которому может быть изготовлен активный препарат инсулина. К сожалению, у него не было необходимой финансовой и клинической поддержки. Наоборот, это было широко доступно учёным в Торонто. Экстракт Коллипа, хотя и очищенный лишь частично, и меняющий свое действие от партии к партии, быстро стал использоваться в терапии. Частые неудачи не учитывались, а немногочисленные успехи заставляли сделать вывод, «что это можно применять». Тем не менее эти возможности нельзя считать прямой научной заслугой в данном открытии.

Более того, нельзя было недоучитывать утверждение, которым заканчивается текст патента Паулеску:

«Я заявляю об изобретении органического продукта поджелудочной железы, который при введении в кровь вызывает уменьшение или даже временное подавление симптомов диабета».

На него можно было претендовать как на румынский продукт вместе со всеми финансовыми выгодами, вытекающими отсюда.

Подробная информация о «физико-химических свойствах» экстракта поджелудочной железы, полученного после заключительных процедур, была опубликована в выпуске «Archives Internationales de Physiologie» от 31 мая 1923 года. Даже такой подход подтверждает мысль о том, что усилия Паулеску были сосредоточены исключительно на технических проблемах, связанных с клиническим применением препарата. Канадцы, зная о его работе и близости к успеху, явно поспешили получить экстракт, применимый к человеку. Паулеску, однако, не был осведомлён, что происходит в Торонто, поскольку они не публиковали ничего из своих исследований до февраля 1922 года. Таким образом, он спокойно продолжал претворять в жизнь своё великое дело.

В этот момент, через прессу того времени, он получил известие о присуждении Нобелевской премии двум канадцам по имени Бантинг и Маклеод, о вкладе которых в эту область он совершенно не знал. Новость поразила его, как будто ударила молния. С трудом удалось получить копии статей, опубликованных канадцами в конце 1922 г., но

не нашёл копию статьи, опубликованной Бантингом и Бестом в феврале 1922 г., содержащей грубые искажения своих данных.

Первой реакцией Паулеску было замешательство. Зная честность и порядочность румынского ученого, легко предсказать его обращение в адрес Нобелевского фонда, которое звучало так:

«Университет Бухареста
Факультет медицины
Лаборатория физиологии, Бухарест
6 ноября 1923 г.

Уважаемый президент,

Из газет я узнал, что Нобелевская комиссия по физиологии и медицине присудила господам Бантингу и Маклеоду из Торонто (Канада) научную премию за открытие антидиабетических эффектов экстракта поджелудочной железы, называемого ими инсулином.

Я протестую против того факта, что этот знак отличия был предоставлен людям, не заслужившим его.

Действительно, открытие этих физиологических и терапевтических эффектов полностью принадлежит мне.

22 июня 1921 г. я отправил в «Международный архив физиологии» в Льеже, очень распространеный научный журнал, статью, опубликованную в августе того же года, озаглавленную: «Исследование роли поджелудочной железы в усвоении питательных веществ», имеющую следующее содержание: субтитры – «Действие экстракта поджелудочной железы, введенного в кровь больного диабетом животного».

Прилагаю в качестве доказательства копию статьи из этого журнала, с которым я тесно сотрудничаю.

В этой статье я показал, что:

I. Если животному с диабетом, вызванным удалением поджелудочной железы, в яремную вену ввести экстракт поджелудочной железы, мы наблюдаем:

а) уменьшение и временное подавление гипергликемии, которая может сменяться гипогликемией и уменьшением или даже временным подавлением глюкозурии;

б) значительное снижение мочевины крови и мочевины в моче;

б) Заметное уменьшение кетонемии и кетонурии.

II. Влияние экстракта поджелудочной железы на гликемию и глюкозурию зависит от интервала времени после инъекции, начиная сразу же, достигая пика примерно через 2 часа, и продолжаясь около 12 часов.

Эффект также зависит от количества материала поджелудочной железы, используемой для приготовления экстракта.

III. Если нормальному недиабетическому животному ввести в вену экстракт поджелудочной железы, отмечается заметное снижение гликемии, мочевины крови и мочевины в моче.

IV. Подобные эффекты, особенно влияющие на диабетическую гипергликемию и глюкозурию, не вызываются:

а) введением физиологического раствора;

б) введением экстракта другого органа, кроме как поджелудочной железы;

в) или при интраспинальном введении раствора нуклеата натрия, вызывающего приступ лихорадки.

Таким образом, лечение диабета уже было открыто, и оставалось только применить его к человеку.

Моя публикация имела большой эффект, особенно в Северной Америке, и в ноябре 1921 года я получил поздравительные письма от американских ученых, в том числе от мистера Эрнеста Л. Скотта, доцента физиологии Колумбийского университета в Нью-Йорке.

Полтора года спустя, в декабре 1922 года, ровно столько времени, сколько требовалось для воспроизведения моих опытов, господа Бантинг и Маклеод, к которым присоединились другие канадские врачи, опубликовали первые результаты своих исследований:

– Бантинг, Бест, Коллип, Кэмпбелл и Флетчер. Экстракты поджелудочной железы в лечении сахарного диабета. Журнал Канадской медицинской ассоциации, март 1922 г., с. 141.

– Бантинг, Бест, Коллип, Маклеод и Ноубл, Влияние экстракта поджелудочной железы (инсулина) на нормальных кроликах, Американский журнал физиологии, сентябрь 1922 г., стр. 162-76.

В этих работах они не представили ничего нового, кроме повторения того, что я ранее написал о снижении гликемии и глюкозурии, мочевины в крови и моче, кетонемии и кетонурии после внутривенного введения экстракта больному диабетом животному.

Таким образом, ваш Комитет совершил ошибку, воздав должное некоторым людям, считающие уместным использовать и присваивать себе чужую работу.

Требуя справедливости в отношении меня, пожалуйста, господин Президент, примите мои самые искренние пожелания.

Н. К. Паулеску
Доктор медицины и естественных наук Парижского университета
Профессор физиологии медицинского факультета в Бухаресте

Письма Паулеску прибыли в Уппсалу, когда объявление о присуждении Нобелевской премии «За открытие инсулина» косвенно оспаривалось, когда Ф.Г. Бантинг объявил, что разделит свой приз с

Ч.Х. Бестом и Маклеодом, а Маклеод объявил, что разделит свой приз с Дж. Б. Коллипом. Этот «странный раздел добычи» уже означал небеспристрастное голосование Нобелевского комитета, действуя в большой спешке, скорее на словах, чем на фактах (опубликованные данные), поэтому он не смог оценить заслуги людей, которые сделали открытие и нашли лечение диабета. Параноидальный бред Бантинга, поддерживаемый мощным политическим лобби, связанный с престижем Маклеода, привел к поспешному выводу, что Нобелевскую премию следует приписать им. Хотя Бантинг и Маклеод с сотрудниками опубликовали в 1922 г. лишь несколько небольших работ по этому вопросу [6-9, 13-21], трудно понять, почему не предпринималось дальнейших попыток проверить работы, представленные канадскими авторами.

Вот почему, после возражений со стороны канадцев, письмо Паулеску предоставило неопровержимые доказательства того, что антидиабетическое лечение было открыто по крайней мере за семь месяцев до Бантинга и Беста и что его физиологические характеристики уже были прекрасно описаны и известны.

Эту неприятную ситуацию уже предвидел профессор Альфред Петтерсон, решительно и небезосновательно возражавший против присуждения премии Бантингу и Маклеоду.

«Для меня совершенно ясно, что основным требованием при присуждении Нобелевской премии является знание того, какое участие этот человек фактически принял в награждаемой работе...

За то время, что я участвовал в присуждении Нобелевских премий, обоснование присуждения никогда не основывалось на слухах от неизвестных лиц, на утверждениях типа «это не подлежит сомнению», на вещах, которые считаются «вполне возможными». На мой взгляд, очень нужно, чтобы собрание придерживалось только проверенных фактов. В противном случае Ассамблея рискует появлением неприятных событий на более поздних сроках».

Последующее развитие событий показало, насколько прав был А. Петтерсон и насколько губительны последствия политического вмешательства в научные дела.

В ответ на обоснованные протесты Паулеску, Нобелевский комитет не сделал ничего, кроме как прислать ему брошюру «Нобелевские премии 1923 года», в которой содержались работы Дж.А. Сьоквиста, где он процитировал из статьи Бантинга и Беста за февраль 1922 года имена некоторых предшественников. Признание своей ошибки могло иметь неожиданные последствия. Как они смогли бы объяснить королю Швеции, наградивший Бантинга и Маклеода, что выбор этих двоих был совершенно неверным? Проблема была неразрешимой, поскольку, согласно уставу Нобелевского фонда, после

присуждения премии её нельзя было отозвать. С другой стороны, отрицание ценности работы Паулеску, очевидно, было невозможно. Поэтому они предпочитали молчать, надеясь, что скоро всё забудется. В краткосрочной перспективе такое отношение было явно благоприятным. Тем не менее, оспаривание их решения продолжается и по сей день, спустя 100 лет после того, как решение было принято и утверждено.

Таким образом, у истории есть и положительная сторона, показывающая, что правда не может вечно оставаться скрытой и всегда найдутся люди, которые будут бороться за эту правду.

Похоже, что Паулеску уже начал подвергать сомнению мораль, существующую в некоторых научных кругах. Этот вывод подтверждался отсутствием ответа со стороны Бантинга и Маклеода, которым он прислал отрывки из своей работы в ноябре 1923 года. Тем не менее, веря в Справедливость и Истину, Паулеску не сдался. Он отправил подробный меморандум в Медицинскую академию Парижа с просьбой, изучить его случай в приоритете открытия инсулина.

Уклончивый ответ генерального секретаря Французского института профессора Шарля Ашара, должно быть, был очень болезненным для Н. К. Паулеску. Как и ранее Понтий Пилат, проф. Ашар умыл руки, не осмеливаясь отстаивать Истину против лжи и обмана, прикрываясь тем предлогом, что ни статьи Паулеску, ни канадцев не были опубликованы в «Вестнике Медицинской академии». Вот его ответ:

Кабинет генерального секретаря
Академия медицины
16, улица Бонапарт VI Париж,

Мой дорогой коллега,

Я не сомневаюсь, что большая часть ваших исследований роли поджелудочной железы в диабете опередили демонстрацию канадских физиологов, открывших инсулин.

Следует признать, что в этом случае есть много других работ, и канадским физиологам удалось получить только эндокринный экстракт для инъекций человеку.

С другой стороны, ваша статья не была опубликована в «Вестнике Медицинской академии», и поэтому трудно опубликовать претензию на приоритет над авторами, также ничего не опубликовавшие в этом Бюллетене. Вот почему совет Академии не смог быть вам полезен.

Примите, уважаемый коллега, мой самый сердечный привет.

К. Ашард

Для Паулеску, человека очень честного и наивного в отношении политических интриг и их последствий, изложенная выше позиция казалась невероятной. Это вызвало его возмущение:

«Ещё более удивительно то, что Медицинская академия в Париже, где ранее председательствовал Лансеро, отказалась (через свой Совет) принять Сообщение о работе, которая была не чем иным, как результатом открытия и при участии незабвенного Маэстро.

Таким образом, он непреднамеренно отверг работу французской школы, чтобы с аплодисментами принять американский плагиат». («Трактат медицины Лансеро-Паулеску», 4-й том, 1930, стр. 62).

Ещё одной попыткой Паулеску восстановить справедливость было обращение к старому другу со времён его пребывания в Париже, профессору Морису Артюсу из Лозаннского университета, широко известному в то время в медицинском сообществе, с просьбой беспристрастно выступить арбитром в делах, касающихся приоритета в открытии инсулина. Судя по ответу, отправленного Артюсом Паулеску, можно полагать, что он испытал облегчение от того, что не получил бумаги от Маклеода, чтобы сравнить их. Таким образом, он понял, что не в состоянии вынести справедливое суждение.

Ниже представлен его ответ:

Уважаемый коллега,

Как только я получил ваше письмо с просьбой высказать своё мнение об истинном первооткрывателе инсулина, я написал профессору Маклеоду из Торонто и просил его прислать мне оттиски статей, написанных им и его школой в этой области.

Наш коллега прислал мне довольно объёмистую статью под названием «Инсулин», опубликованную в августе 1924 года в журнале «Медицина», содержащую первую физиологическую часть, написанную им, и вторую клиническую часть, написанную г-ном Кэмпбеллом. Однако я не получил статей, опубликованных в 1922 году по ту сторону Атлантики. У меня нет журналов, где они напечатаны, поэтому я не знаком с ними, кроме как из различных отчётов, опубликованных в медицинских журналах, научных книгах и т. д.

Таким образом, я располагаю вашими бумагами, которые вы мне прислали, и копией журнала, написанного только в 1924 году. Этого доказательства, естественно недостаточно, чтобы помочь мне занять твердую позицию и быть чем-то вроде суждения, основанного на знании всех соответствующих документов.

Итак, вы понимаете сдержанность, которую я должен соблюдать, чтобы не прослыть неосторожным.

Именно по этой причине я не ответил Вам раньше. Вот почему я не в состоянии дать вам ответ сегодня.

Я очень недоволен. Я хотел бы быть в состоянии воздать вам должное, как доказательство моей симпатии к вам.

Вечно Ваш преданный коллега,

Морис Артюс».

Спустя более ста лет после этих событий мы не можем не спросить себя, почему профессор Артюс не обратился к работам канадцев в журналах, в которых они были опубликованы. Мы сомневаемся, что их не было в Лозанне, когда Паулеску смог достать их в Бухаресте. Тем не менее, должны признать трудную ситуацию, в которой оказался бы Артюс, приняв решение в пользу румына Паулеску, что было бы выбором не только против североамериканцев, но и против Нобелевского фонда. Не знаем, у кого в то время хватило бы смелости принять такое решение. Несомненно, Паулеску сделал бы это, если кто-то в подобном положении обратился бы к нему.

Последнее что предпримет он, будет попытка лично высказать свою точку зрения на 12-м Международном физиологическом конгрессе в Стокгольме в 1926 г. Он прислал доклад, где ясно показано, что Бантинг после неудачной попытки со своей большой идеей, наконец, получил результаты, подобные опубликованным Паулеску, но только после того, как он применил свою технику при приготовлении экстракта поджелудочной железы. Эта статья содержала, среди прочего, следующие непростые вопросы:

Внезапно и вопреки результатам своих первых попыток они прибегли к бычьей поджелудочной железе, содержащей трипсин.

Тем не менее, они избегают объяснения, как пришли к тому, чтобы полностью изменить свою первоначальную технику и использовать именно то, что было описано в моей статье».

Сообщение такого рода с потенциально разрушительными последствиями означало бы серьезную компрометацию Нобелевского фонда, поэтому неудивительно, что коммюнике было отклонено.

Объяснение: президентом комитета был не кто иной, как профессор Дж. Э. Йохансен, тремя годами ранее председательствовавший в комитете, присуждавшем канадцам Нобелевскую премию «За открытие инсулина».

Какое несчастье и унижение для Паулеску, следивший, как топтали его работу за более 15 лет. Как больно, должно было быть, наблюдать безнравственность, царившую в международном научном сообществе. Как он мог понять трусость, проявленную теми, кто знал правду и не хотел говорить её? Он с горечью написал в 1928 году к концу своей жизни в «Трактате медицины Лансеро-Паулеску», том. IV:

Таким образом, в то время как одни грабили меня, другие пытались блокировать мои усилия по исправлению этой несправедливости. И это происходит среди честных людей от науки!

Я считаю своим долгом сообщить моим студентам о таких постыдных событиях, чтобы они, когда посвятят себя научной работе, знали, чего ожидать от некоторых недобросовестных инстанций и коллег.

Я полагал, еще до всего этого, что ученый может работать в полной безопасности, поскольку был убежден, что опубликованные данные развеют любые сомнения в том, что их можно оспорить. К сожалению, сегодня я вынужден признать, что совершенно заблуждался в этом отношении. Но я считаю невозможным поддерживать другой порок, еще более постыдный, которым является воровство чужого научного труда. Будет катастрофой, если эта нечестная практика будет также принята в Науке, которая должна оставаться чистой и незапятнанной... как Истина, за которую выступает Наука.

Я настаиваю и требую поэтому, чтобы для расследования научных фальсификаций был учрежден беспристрастный международный трибунал, подобный тому, который существует для расследования литературных плагиатов».

Требование Паулеску и резонирующий в нём высокий нравственный тон подобны пророческому взгляду, если принять во внимание количество и масштабы научного мошенничества, практикуемое сегодня, а также судя по тревоге, поднятой в научных кругах в последние десятилетия [101, 115, 210]. К сожалению, по чистой случайности в том году у Паулеску были все проигрышные карты, а у канадцев все тузы – часть из них они вытащили из рукава. При оценке сдержанного отношения различных учреждений или отдельных лиц к требованию Паулеску признать его приоритет в открытии инсулина мы должны учитывать несколько субъективных факторов, которые в контексте 1921-1923 годов имели большое значение:

Первое: Репутация Нобелевского фонда была одной из главных. Таким образом, принятое им решение было признано правильным. Решение о присуждении Премии можно было бы считать досадным исключением, поскольку обоснованное предупреждение Петтерсона не было принято во внимание, и это означает, что внешнее давление было велико.

Второе: Мало кто был в курсе исследований по выделению антидиабетического гормона поджелудочной железы, поэтому даже тогдашнему специалисту было бы трудно оценить значимость работ Паулеску. Описание неизвестных до сих пор гипогликемических, антикетогенных и антикатаболических эффектов экстракта мешало оценить и понять открытие, сделанное ,им тогда как и сегодня.

Третье: Трусость, а не мужество характеризует научное сообщество, когда речь идёт о двух лагерях: одном – слабом, а другом – сильном. Даже, если все доказательства на стороне более слабой стороны, очень немногие захотят оказать ей поддержку. В случае с открытием инсулина, один лагерь представлял одинокий Паулеску, к тому тоже живший далеко, тогда как другой, более крупный, шумный и широко известный лагерь оказался в нужном месте и в нужное время. Мы заметили то же самое в нескольких попытках опубликовать статьи на эту тему в основных современных журналах по диабетологии. Отказы были предельно вежливы, неизменно повторяя известную тему: действительно, Паулеску открыл инсулин раньше канадцев, но что можно сделать сейчас? Зачем вскрывать свежезажившие раны? Зачем создавать прецеденты в острой проблеме приоритета?

Более того, один уважаемый итальянский коллега утешил замечанием, что именно это сопротивление восстановлению Истины в этой проблеме, даёт нам возможность говорить о ней подробнее. По его словам, лишь немногие канадцы не знают, что Паулеску открыл инсулин. Тогда зачем, если все это знают, почему бы не сказать об этом открыто? Это подводит нас к вечной проблеме человека науки: трусости и двуличности.

Наконец, нужно сказать, что Паулеску подвергся жестокой несправедливости не только со стороны канадцев и их сторонников, но и со стороны его соотечественников. За политическим и экономическим кризисом четвертого десятилетия последовала война и коммунистическая диктатура (которая занесла его в чёрный список за «идеалистические» взгляды на жизнь). Чтобы проиллюстрировать его трагическую судьбу, знаменитый румынский скульптор Пачюря (D. поставил у изголовья его могилы бюст Христа в терновом венце, который даже сегодня, кажется, шепчет: «*Святой отец, прости их, ибо они не ведают, что творят*».

Глава 27.

Торонто против Бухареста

Интересно выделить позиции двух лагерей, одновременно противостоявшие как и дополняющие друг друга, из Бухареста и Торонто в 1923 году.

Н.К. Паулеску после длинной серии экспериментов, проведённых в соответствии с неопровержимым рабочим протоколом, и с впечатляющим физиологическим мышлением, пришёл к точным и ясным выводам, подтверждённые его экспериментами и доказывающие что поджелудочная железа секретирует гормональное вещество,

названное им «панкреин», и оно является причиной «диабета поджелудочной железы». В качестве логического продолжения этот «Панкреин» считался «ключом к лечению диабета». За это великое открытие, целиком принадлежавшее ему, Нобелевская премия по физиологии и медицине несправедливо была в 1923 г. присуждена разнородной и неизвестной канадской группе.

С другой стороны, Бантинг, странная личность, питавшая почти физическое отвращение ко всему, что означало исследования и научную работу, а также его «академический» язык и поведение, был одержим приобретением экстракта, применимого к человеку. Таким образом, он занялся беспорядочной научной работой, в которую вовлек Маклеода, а через него Беста, а затем и Коллипа. Маклеоду удалось внести некоторый порядок в ранние экспериментальные протоколы Бантинга и Беста, поддерживая их в правильном направлении, как позже выяснилось. Даже в период своего отсутствия в Торонто летом 1921 г., он посылал двум молодым исследователям важные указания относительно метода приготовления экстракта поджелудочной железы, а также изменений в их рабочем протоколе. Благодаря этой важной модификации, взятой из работы Паулеску Маклеодом, двое, которых оставили работать в Торонто, подтвердили то, что Паулеску ранее убедительно продемонстрировал: в поджелудочной железе есть гипогликемический гормон, который при введении животному с диабетом временно подавляет клинические и биохимические процессы и симптомы болезни. Маклеод, убеждённый больше в данных Паулеску, чем в данных Бантинга и Беста, справедливо чувствовал исключительную важность открытия. Он знал, что практическое применение этого открытия было чисто технической проблемой очистки панкреатического экстракта, который в версии 1921 года не подходил для введения человеку. По этой причине он добавил в команду опытного биохимика Коллипа.

Фактически, безумная гонка со временем, чтобы получить очищенный экстракт, была инициирована Маклеодом, знакомый с работами Паулеску; он понял, что единственный шанс присвоить заслугу открытия – это его использование для лечения диабета. Бантинг также понимал важность этого вещества для людей, как и Коллип позже. Третий оказался посредине и был совершенно дезориентирован, чувствуя, что вокруг него происходит что-то важное, сам не понимая, что битва в «Крабовой корзине» Торонто накалялась. Каждый из них спешил своей дорогой, чтобы первым прийти к конечной цели. «…Мы торопим эксперименты как можно быстрее», — писал Маклеод Джослину 21 ноября 1921 года. Тем временем Коллип сам заинтересовался гонкой по очистке экстракта поджелудочной железы. Бантинг попросил Маклеода поторопиться с прибытием Коллипа. Бест

был против этого, но Бантинг убедил его, поскольку все они пришли к следующему выводу:

«...острая потребность в нашем антидиабетическом материале для клинического применения» [Best, 1957: Osler Oratium, 12 июля

Дж. Б. Коллип присоединился к команде в середине декабря 1921 года и, следуя предложениям Маклеода (использование работ Паулеску), начал приготовление экстракта из бычьей поджелудочной железы. Этим же материалом пользовались Бантинг и Бест во второй половине лета 1921 года. Очевидно, Маклеод не стал раскрывать источник своего новшества. Он представил его как свой собственный вклад в рабочий протокол, претерпевший многочисленные, беспорядочные модификации. Интересно, что все их первоначальные процедуры будут отменены, и постепенно будет принят протокол Паулеску. Пока Дж. Б. Коллип тайно занимался очисткой экстракта поджелудочной железы, Ф.Г. Бантинг и Ч.Х. Бест также тайно ввели бывшему однокласснику Бантинга Джо Гилкристу 20 декабря их собственный токсичный экстракт, очевидно, без какого-либо положительного эффекта. Также тайком, Коллип продемонстрировал антикетогенный эффект экстракта, возможно по предположению Маклеода. Блисс (стр. 103), зная, что этот эффект был очень ясно продемонстрирован Паулеску годом раньше, сказал:

Эксперименты Коллипа были первыми доказательствами в Торонто, что экстракт может отменить кетоз».

Почему это восхищенное заявление не было использовано Блиссом для ясной экспериментальной демонстрации эффекта Паулеску?

Несколько дней спустя Коллип «обнаружил» еще один эффект, описанный Паулеску, который не заметили Бантинг и Бест: влияние экстракта поджелудочной железы на гликоген печени. Наличие высокой концентрации (25,6%) гликогена в печени животного, получавшего глюкозную диету, и экстракт поджелудочной железы, Блисс (стр. 103) расценил бы как сенсационное открытие, сделанное Коллипом:

Этот результат превзошёл все ожидания — кристально чистая демонстрация того, что экстракт позволяет печени диабетического животного образовывать гликоген».

Блисс не стал комментировать тот факт, что Паулеску ещё более ясно описал это действие во втором томе «Трактата медицинской физиологии», изданного в 1920 году и подтвердили в конце 1921 и начале 1922 года те эффекты экстракта железы, которые до сих пор не замечали Бантинг и Бест. Поскольку эти данные были переданы Коллипом только Маклеоду, Бантинг и Бест, были удивлены таким ранним, но впечатляющим результатом и становились всё более и более

подозрительными. Подозрение обострилось после сообщения, сделанного на собрании Физиологического общества Нью-Хейвена 30 декабря 1921 г., когда Маклеод рассказал о многих наблюдениях Коллипа, неизвестных Бантингу и Бесту. На этом заседании Бантинг представил «сбивчиво» данные, полученные летом, и Маклеод был обязан спасти дискуссию и сделал это очень дипломатично. Бантинг чувствовал себя униженным. Дж.Дж.Р. Маклеод, зная о работах Паулеску, привёл убедительные доводы в пользу наличия в поджелудочной железе антидиабетического гормона, вывод, недостаточно подкрепленный данными Бантинга.

Прекрасная возможность для канадской группы возникла благодаря присутствию на этой встрече самых выдающихся диабетологов того времени, таких как Аллен, Джослин, Скотт, Карлсон, и, возможно, самого важного, Джорджа Клоуза, директора по исследованиям компании Lilly, в тот же вечер позвонивший Маклеоду и предложив ему всю материально-техническую поддержку необходимую для внедрения противодиабетического гормона в клиническую практику. Поскольку Маклеод был осторожен в отношении быстрого переноса этого исследования на лечение диабета, Клоуз с большим умением использовал параноидальные амбиции Бантинга, помогая ему достичь положения «инсулинового человека», «первооткрывателя», «канадского гения». Таким образом, он добился как успокоения безмерных амбиций Бантинга, так и удовлетворения интересов компании «Лилли».

Как бы критически мы ни относились к тому, как канадцы присвоили себе открытие инсулина, следует признать, что осуществление этого открытия на практике, т. е. тяжелая работа по внедрению чистой науки в практику, было настоящим канадским шедевром. Нобелевская премия по медицине 1923 г. явилась сильнейшим стимулом для дальнейшего развития диабетологии и вообще для развития медицинских исследований в Канаде.

Румыния снова потеряла один из своих многочисленных шансов заявить о себе на международной арене, её единственная вина заключалась в её географическом положении. Расположенная на стыке сфер влияния трёх великих держав и Империй, она пережила все бедствия, вызванные их приходами и уходами. До настоящего времени История всегда играла против Румынии. Её единственным верным союзником была и остаётся Время.

Кроме того, были и замечательные люди, такие как: Иоан Павел, Ян Мюррей, Штефан Милку, Генри Лестрадет, Рудольф Корец, Ясбир С. Баджадж, Эрик Мартин, Константин Барт, Константин Анджелеску и другие, идущие по верному пути. Это один единственный и настоящий – путь Истины и Добродетели.

ЧАСТЬ ШЕСТАЯ
ПРАВОСУДИЕ ЗАДНИМ ЧИСЛОМ ПО ОТНОШЕНИЮ К ПАУЛЕСКУ – РЕТРОСПЕКТИВНОЕ ПРАВОСУДИЕ?

Таким образом, мы имеем выдающегося эндокринолога, профессора университета, получившего образование в Париже, с международной репутацией, чья кропотливая работа игнорируется, в то время как студент-медик и молодой ассистент анатомии и физиологии на полставки (Бантинг имел неполную медицинскую квалификацию, в основном он занимался гражданской и военной хирургией) получает признание после игнорирования и искажения превосходных исследований, присланных ему задолго до их собственной публикации».
Доктор Бернард Найт «Мировая медицина», август 1982 г.

«Grata superveniet quae non sperabitur hora»
«Наступит неожиданный день счастья»
(Гораций, Эпистулы)

«Nondum omnium dierum solem occidisse»
«Закат всех дней ещё не наступил»
(Ливиус, Аб Урбе Кондита)

Глава 28.

Процесс признания приоритета Паулеску: открытие инсулина началось в Шотландии

Философ Габриэль Марсель незадолго до своей смерти высказал своё мнение о концепции «ретроспективной справедливости», полезность которой иногда была опровергнута и поставлена под сомнение.
Без надежды на то, что история сможет исправить некоторые несправедливости, допущенные в прошлом, исчезла бы одна из причин её существования».

Вскоре после своего ухода в вечность, в июле 1931 года, Паулеску был предан забвению из-за вражды, которая преследовала его и после смерти.

В 1968 году Ян Мюррей (1899–1974) испытал вдохновение, побудившее его принять участие в битве в течение последующих 7 лет, вплоть до его ухода из жизни, без особых на то личных интересов и мотиваций. Именно он вытащил Паулеску из забвения, в которое тот был несправедливо обречен. Воспоминание о его действиях, представленное проф. И. Павелом [205] в монографии, поучительно и утешительно. Казалось бы, ни одна несправедливость не должна остаться без внимания, даже если она была совершена во имя идеала, который считается благородным, но на самом деле совершается только по обывательским причинам. Намеренное присвоение Нобелевской премии за работу, проделанную другими, игнорирующими всякое чувство этики и морали, является недопустимым святотатством. Долг ученого Яна Мюррея, где бы он ни был и в любое время, — активно бороться за восстановление истины, поиском объективных неопровержимых доказательств. Это то, что Мюррей сделал для Паулеску.

Ян Мюррей, шотландский диабетолог и историк из Блуриска, Стратблейн, пытаясь написать историю открытия инсулина к 50-летию этого исключительного медицинского события, к своему удивлению обнаружил, что до Бантинга и Беста, которым приписывали эти подвиги, ранее неизвестный ему ученый опубликовал по крайней мере три работы, несомненно продемонстрировавшие наличие в экстракте поджелудочной железы антидиабетического гормона «панкреин». Автора звали Н. К. Паулеску, а прочитанные им работы были опубликованы 23 июля 1921 г. в «Compte Rendu des Séantes de la Société de Biologie» (Париж) и, возможно, в «Archives Internationales de Physiologie» 31 августа 1921 г. Под его именем упоминалось, что он был

профессором физиологии на медицинском факультете Бухарестского университета.

Мюррей, вероятно, предположил бы, что в стране, где был открыт инсулин, Паулеску должен быть уважаемой, известной и почитаемой личностью. С этой мыслью он отправил в октябре 1968 года письмо на имя «профессора физиологии, медицинский факультет, Бухарест». Могло ли случится так, что проф. Григоре Бенетато (1905-1972) не получил это письмо или опасался политических последствий переписки в пользу тогдашнего «опального» Паулеску? Никто не знает. Что мы действительно знаем сегодня, так это то, что профессор Бенетато, который в то же время был интересной медицинской личностью, упустил отличный шанс внести больший вклад в историю румынской физиологии.

Отсутствие успеха, отмеченное первым письмом, не остановило Мюррея и он продолжил свою «миссию» по розыску Паулеску любой ценой. Случилось так, что проф. Дж.Г.Л. Джексон долгое время, будучи секретарём Британского диабетического общества, ставшего затем секретарём Европейского общества по изучению диабета (EASD), предложил ему чтобы он связался с проф. И. Павелом (1897-1992) – единственным диабетологом из Румынии, известного в то время на Западе.

17 ноября 1968 года Ян Мюррей отправил письмо следующего содержания:

Блюриск, Стратблейн

Глазго

17 ноября 1968 г.

Уважаемый профессор Павел,

По предложению г-на Дж.Г.Л. Джексона, генерального секретаря Британской диабетической ассоциации, я пишу вам в надежде, что вы будете достаточно любезны, чтобы помочь мне в получении определённой информации, касающейся первых дней исследований инсулина. Позвольте мне представиться человеком, который всегда интересовался диабетом ещё до введения инсулина. Я являюсь одним из основателей Международной диабетической федерации и много лет работал в исполнительном совете Британской диабетической ассоциации.

Некоторое время назад я с большим интересом прочитал статью, опубликованную в 1921 г. профессором Н. К. Паулеску из Бухареста. Мне кажется, что он выделил инсулин ещё до того, как Бантинг начал свои исследования, и что, если бы какая-нибудь фармацевтическая фирма воспользовалась его открытием, как это сделал Эли Лилли после экспериментов Бантинга и Беста, работа

канадских ученых была бы излишней. Тем не менее Паулеску сейчас практически не признают. Я хотел бы сделать всё, что в моих силах, чтобы исправить это упущение, если мнение, которое я выразил, оправдано. Я намерен написать краткую историю инсулина, и я был бы вам очень признателен, если бы вы были так любезны, чтобы предоставить мне некоторые подробности о профессоре Паулеску и его работе. Я хотел бы особенно знать, применялся ли когда-либо его экстракт, столь эффективный у собак, при диабете у человека?

Велась ли какая-либо дальнейшая работа после публикации его статьи в 1921 году? Также приветствовал бы краткий биографический очерк о Паулеску от вас.

Я надеюсь, что вы разделяете моё мнение о том, что работа Паулеску заслуживает более широкого признания, и по этому поводу мне очень хотелось бы услышать ваше мнение.

Доверяя моей просьбе, вы не причините чрезмерных неудобств, и благодарю вас в ожидании вашего положительного ответа,

Искренне Ваш,
Ян Мюррей

P.S. Я не упомянул, что в начале прошлого месяца написал по этому поводу «профессору физиологии медицинского факультета в Бухаресте», но не получил ответа. Возможно, есть языковая трудность; Сожалею, что не могу писать иначе, как по-английски».

Профессор Павел был студентом великого клинициста и физиолога Паулеску (1869-1931) где-то между 1916 и 1917 годами, вероятно, в то время, когда он проводил свои исследования эндокринной секреции поджелудочной железы. Похоже, что письма совпали с намерением профессора Павела в то время возобновить дискуссию о приоритете Паулеску в открытии инсулина. Хотя и иностранцы, и румыны отвернулись от Паулеску, проф. Павелу потребовалось всего нескольких дней, чтобы ответить на сообщение, пришедшее с другого конца Европы. Племянник Паулеску и преподаватель на его кафедре, доктор Константин Анджелеску, с преданностью сохранил все работы великого ученого, и он помнит просьбу Павела о предоставлении ему доступа к некоторым публикациям Паулеску 1921 года, особенно к тем, которые он опубликовал в «Presse Médicale» от марта 1924 года под названием «Лечение диабета». Здесь Паулеску сослался на письмо, полученное от Э.Л. Скотта в ноябре 1921 г., в котором американский ученый поздравил с замечательными результатами в своих работах. Судя по письменным отчетам д-ра Трифу [235] (он был близким сотрудником Паулеску), Эрнст Л. Скотт предложил совместное предприятие с целью

производства противодиабетического экстракта поджелудочной железы в США. Хотя Паулеску не подтвердил это предложение, у нас нет поводов сомневаться в докторе С. Трифу, утверждавщий что Профессор хотел бы, чтобы его открытие (запатентованные в апреле 1922 г.) принадлежало только Румынии и ни какой другой стране. Если бы канадская группа не была поддержано финансово, Паулеску, несомненно, удалось бы очистить свой экстракт и сделать его применимым к человеку с некоторым опозданием.

Вот как звучит письмо И. Павела Яну Мюррею от 30 ноября 1968 года:

«Дорогой и высокоуважаемый коллега,

Я прилагаю три выдержки из работ Паулеску 1921 года, которые неоспоримо свидетельствуют о его приоритете в открытии инсулина, названное панкреином. Достаточно прочесть выводы мемориала, чтобы убедиться в этом. Я сожалею, что данный приоритет открытия упущен теми, кто сам присуждает Нобелевскую премию, обычно хорошо информированными и, когда это возможно, разделяют премию между двумя учеными, возможно, работавшие независимо друг от друга.

Очевидно, он продолжил свою работу, и я смог найти две другие статьи, где были показаны результаты его испытаний в лаборатории с целью выделения активного начала экстракта, чтобы сделать его доступным для клинической медицины.

Я также цитирую два абзаца из книги шотландского ученого М. Шарпи-Шаффер: «Эндокринные органы», 2-е изд. (1926). В первом абзаце представлена история внутренней секреции поджелудочной железы, где ясно показан безупречный метод, использованный Паулеску в экспериментальных исследованиях, лежащий в основе его приоритета в «деле инсулина».

Второй абзац я посылаю вам, чтобы подчеркнуть уровень Паулеску как великого физиолога. Это относится к экстирпации гипофиза – великое открытие как для физиологии и эндокринологии, так и для нейрохирургии.

Наконец, я добавил фотографию этого выдающегося учёного, умершего в возрасте 60 лет в 1931 году.

Поздравляю Вас с проводимой Вами работой по истории открытия инсулина, примите, уважаемый коллега, мои самые высокие пожелания.

И. Павел».

10 декабря 1968 года, вероятно, в день получения этого письма (какое большое впечатление наверное произвело оно!), Ян Мюррей ответил И. Павелу следующим письмом:

«Блюриск, Стратблейн

Глазго, 10 декабря 1968 года.

Уважаемый профессор Павел,

Большое спасибо за Ваше письмо и за копию статей Паулеску. Информация, которую вы мне дали, представляет большой интерес и я в глубоком долгу за все усилия, приложенные Вами для меня. Спасибо также за фотографию, которую я очень ценю.

Хотя я знал о работе с экстрактами поджелудочной железы, я не знал о большом выдающемся достижении, благодаря своей экспериментальной работе над гипофизом, которую, как я теперь нахожу, Гарви Кушинг назвал «несомненно самым важным вкладом в эту тему», и за то, что обратили моё внимание на это раннее исследование.

Тот факт, что Паулеску не получил всеобщего признания как «первооткрывателя» инсулина, можно объяснить прискорбной оккупацией вашего города немцами в 1916 году. Если бы не это, его работа о панкреине была бы опубликована раньше и, по-видимому, была бы известно Дж.Дж.Р. Маклеоду, когда к нему обратился Бантинг с просьбой предоставить помещение для начала работы, благодаря которой он стал так известен. Однако особенно примечательно, что Е.Л. Скотт, в 1912 г. был близок к получению эффективного экстракта из поджелудочной железы и написал Паулеску в ноябре 1921 г., признавая достижение последнего.

Насчёт одного момента я несколько озадачен. В более ранних экспериментах оказалось, что 25 см^3 крови требовалось для определения сахара в крови и даже в 1923 г. количество крови, взятой для этой цели, составляло 10 мл. Я удивлен, что микрометод к тому времени ещё не был введён у вас. В Канаде в 1914 г. введён метод Маклина, где необходимо всего 0,2 см^3 крови. Это был метод использованный мной лично в начале 1920-х годов, хотя были доступны и другие микрометоды. Интересно, не были ли такие методы доступны Паулеску, возможно, из-за трудностей международного научного общения в результате войны. Мне было бы очень интересно узать, не были ли микрометоды введены в вашей стране до завершения экспериментов?.

Хочу еще раз поблагодарить вас за вашу огромную помощь мне, за вашу доброту в том, что вы взяли на себя столько хлопот. Прошу прощения за то, что пишу по-английски поскольку, хотя я и умею читать по-французски, но не могу себе позволить писать на этом языке.

Искренне Ваш,

Ян Мюррей

P.S. Я хотел бы сохранить оттиски на короткое время, но верну их вам после того, как подробно их изучу.

Восемь месяцев спустя, 28 августа 1969 года, Ян Мюррей прислал выдержку из своей работы «В поисках инсулина», опубликованную в журнале «Scot. Med. J.”. 1969 год; 14: 286, профессору И. Павелу. Он также сообщил ему о передовой статье, в «Британском медицинском журнале» (13 сентября 1969 г.) под названием «Инсулин: заслуги его выделения». Вот как звучит его третье письмо*:*

Блюриск, Стратблейн

Глазго

28 августа 1969 г.

Уважаемый профессор Павел,

Я с удовольствием прилагаю перепечатку моей статьи, для которой вы очень любезно предоставили мне так много ценной информации. Сожалею о задержке, но за неё я не несу ответственности. Номер шотландского медицинского журнала, был опубликован только на этой неделе. Вынужден извиниться за довольно многочисленные опечатки, но их я постарался исправить.

Я написал письмо редактору British Medical Journal, где указал, что Паулеску удалось выделить антидиабетический гормон раньше Бантинга и Беста, и надеюсь, что моё письмо появится в Журнале в течение ближайших одной-двух недель. Получаете ли вы Британский медицинский журнал в Бухаресте?

Ещё раз, благодарю вас, за всю вашу любезную помощь,

Искренне Ваш,

Ян Мюррей

S. Я отправил фотографию Паулеску вместе с моей статьей, но с сожалением обнаружил, что она не была включена. Я скопировал фотографию и, соответственно, настоящим возвращаю вам оригинал».

Прежде, чем проф. Павел смог ответить 25 сентября 1969 г., Ян Мюррей отправил в Бухарест четвёртое письмо:

Блюриск, Стратблейн

Глазго

25 сентября 1969 г.

Уважаемый профессор Павел,

Надеюсь, что вы получили перепечатку моей статьи «Поиск инсулина» в «Шотландском медицинском журнале», которую я недавно отправил вам. Должен извиниться за очень глупую и неосторожную ошибку с моей стороны. Я упомянул «панкреатин» вместо «панкреин». Однако надеюсь, что вы согласитесь с тем, что я изложил справедливое представление о работе Паулеску.

Возможно, вы не получаете British Medical Journal, поэтому я прилагаю страницу из этого журнала, содержащую письмо,

отправленное мной в редакцию и которое, возможно, может представлять интерес, хотя я снова, ошибся в слове «панкреин».

Искренне Ваш,

Ян Мюррей».

10 октября 1969 г. проф. Павел прислал следующий ответ:

«Уважаемый мистер Мюррей,

Вернувшись из отпуска, я нашел Ваше письмо и две статьи: «Поиски инсулина» и «Письмо в редакцию».

Как я могу выразить вам свою радость и удовлетворение от того, что великий исследователь Паулеску и его скромные научные труды возвращены на своё заслуженное место, хотя это происходит спустя 37 лет после его смерти!

Интригует тот факт, что Бантинг и Бест знали о работах Паулеску. В своей первой статье, опубликованной в «Журнале лабораторной и клинической медицины», февраль 1922 г.; об. VII, №. 5 они процитировали его, но сделали это с ошибками. Вот рассматриваемый абзац:

«Недавно Паулеску продемонстрировал эффект общего экстракта железы на уровни глюкозы, мочевины и ацетона в крови и моче животных в сторону уменьшения их у страдающих диабетом в результате панкреатэктомии. Он показал, что инъекции в периферические вены не действуют, а его опыты показывают, что вторая инъекция даёт менее выраженный эффект, чем первая».

Я написал Бесту, чтобы спросить, была ли это опечатка или ошибка перевода. Я надеюсь, наконец, обнаружить истинную причину «игнорирования» истинной версии и истинного значения его экспериментов, а также причину невежества, проявленного Нобелевской комиссией.

Я думаю, было бы полезно послать отрывок из вашей статьи доктору Артуру Колвеллу, почётному профессору Медицинской школы Северо-Западного университета и врачу-консультанту Мемориального госпиталя Пассавант, Чикаго, Иллинойс. Он затронул эту проблему в статье: «Пятьдесят лет диабета в перспективе» («Диабет», 1968, т. 17, № 10: с. 599-610) и, несомненно, был бы рад узнать правду об открытии диабета и внутренней секреции поджелудочной железы. Было бы неплохо сделать то же самое для доктора Витте, секретаря Международной федерации диабета, который никогда не слышал о Паулеску, до решения отпраздновать пятидесятую годовщину в 1921 г. (Бантинг и Бест опубликовали свою статью в 1922 г.), путём выпуска почтовых марок с эскизами выдающихся учёных, удостоенных Нобелевской премии. Недавно (19 сентября 1969 г.), вероятно, после

того, как он услышал о вашей статье, г-н Витте написал мне, чтобы сообщить среди прочих:

«Что касается работ Паулеску, я был бы очень признателен, если бы румынский делегат на заседании Генерального совета, в Буэнос-Айресе на VII Конгрессе Международной диабетической федерации, поднял бы эту проблему, перед началом заседания».

Я подниму этот вопрос в Буэнос-Айресе, и намерен найти некоторых учёных, готовых поддержать нашу точку зрения, а именно: Нобелевская премия не может покрыть «забвением», будь оно непреднамеренным или ошибочным. Международный трибунал способен исправить историю, не умаляя чести её авторов. Следовательно, это означает, что если нельзя осудить Нобелевское жюри за игнорирование первооткрывателя, то то же самое можно будет сделать и с теми, кто через 50 лет пройдет мимо трудов истинного первооткрывателя. Мы должны понимать, что речь идет не о том, чтобы оттолкнуть тех, кто был награжден Нобелевской премией, (сам Паулеску не стремился бы к этому), а только о том, чтобы поставить того, кто указал путь, рядом с ними, если не впереди них. Обе ваши статьи показали, как можно вершить правосудие, даже когда на первооткрывателя ложится тень забвения. Самоотверженность ваших действий придаёт им особую ценность, и я глубоко тронут, когда думаю о них. Я заканчиваю это письмо, и прошу вас принять мой теплый привет.

Ваш И. Павел"

Тем временем профессор И. Павел отправил 8 октября 1969 г. письмо физиологу Чарльзу Бесту, пережившему остальных членов группы Торонто, с просьбой объяснить неправильное цитирование работы Паулеску в их статье 1922 г. [8]. Тот ответит 15 октября 1969 г. следующим письмом:

Университет Торонто

Проф. И. Павел,
15 октября 1969 г.
профессор Клиники питания и диетических болезней,
Больница Кантакузино,
6, ул. И.Л. Караджале, 12
Бухарест 13, РУМЫНИЯ

Уважаемый доктор Павел,

Отвечая на ваш вопрос, от 8 октября мне очень приятно узнать, что вы планируете отпраздновать 50-летие публикации профессором Паулеску статьи о секреции поджелудочной железы. Я очень сожалею,

что в нашем переводе статьи профессора Паулеску была допущена ошибка. Я не могу вспомнить после столько времени, что именно произошло. Так как это было почти пятьдесят лет назад, я не помню, полагались ли мы на свой поверхностный французский или нам сделали перевод. В любом случае, я хотел бы заявить, как я сожалею об этой досадной ошибке, и верю, что ваши усилия почтить память профессора Паулеску будут вознаграждены большим успехом.

С наилучшими пожеланиями и уважением

Искренне Ваш,

Чарльз Х. Бест».

Проф. Павел отметил, что в этом письме Бест «не дал никаких объяснений» события, произошедшего примерно 50 лет назад. В письме, отправленном профессору Павелу 11 ноября 1969 г., Ян Мюррей так оценивает ответ Беста:

«…Удовлетворительно, что он признал, то что они были так неправы в своих ссылках на работу Паулеску. Объяснение их ошибки кажется мне несколько наивным».

В другом письме к проф. Павелу из Лубатьера последний выразил недоумение, что Бест мог забыть такой важный факт, тесно связаный с горячими событиями 1921 года.

Действительно, в 1923 году Паулеску отправил свои работы Бантингу и Маклеоду, требуя объяснений по поводу ошибочного цитирования его работ. Трудно подумать, что Бест не был знаком с работами Паулеску, которые, я уверен, подробно обсуждались уже тогда. Это единственное объяснение тому факту, что Паулеску больше не цитировался ни в одной из их более поздних публикаций. Их ошибка 1922 г. больше не повторится, но останется «важной частью» в деле открытия инсулина. Важность возросла из-за того, что они упустили, на этот раз преднамеренно,эти работы, исключив его из числа «первооткрывателей инсулина» путём шантажа и террора как Коллипа и Маклеода; таким образом Бантинг и Бест остались как бы единствеными «наследниками открытия инсулина». Бантинг погиб в авиакатастрофе в 1941 году после того, как он пользовался чрезмерными почестями, если принять во внимание истинные обстоятельства, связанные с великим открытием. Под маской скромного исследователя, беззаветно преданного человечеству, скрывалась очень свирепая личность, способная присвоить заслуги, принадлежащие Коллипу и Маклеоду после того, как он заставил их бросить дальнейшие работы. Маклеод умер в 1935 г., а Коллип — в 1965 г. Оба они подозрительно молчали всякий раз, когда на обсуждение поднимался вопрос об открытии инсулина. Для них это открытие означало несколько месяцев интенсивных исследований, за которыми

последовало много лет моральных страданий и они предпочли остаться как можно дальше от Торонто.

После смерти Коллипа в 1965 году единственным выжившим из канадской группы был Ч. Бест. Он был назначен заведующим кафедрой физиологии Университета Торонто и напишет учебник физиологии («Физиологические основы медицинской практики»), первое издание которого появилось в 1936 году. Шестое издание, опубликованное в 1955 году, также было переведено на румынский язык. Вот что он написал (ниже наш английский перевод с румынского текста, доступного здесь) на странице 622 в Главе*:*

«Антидиабетический гормон инсулин»:

«Название инсулин было предложено Мейером в 1909 году для гипотетической внутренней секреции поджелудочной железы, а поиски его были стимулированы наблюдением, сделанным в 1899 году Мерингом и Минковским. В то время как другие исследователи, среди которых мы упоминаем Гедона, Зульцера и Скотта, получили многообещающие результаты в некоторых случаях благодаря инсулину. Бантинг и Бест, работая в лаборатории Маклеода (1922 г.), были первыми, кто получил экстракт, содержащий антидиабетический гормон в форме, очевидно уменьшающей все симптомы диабета у собак с полной депанкреатизацией».

О Паулеску там ничего не написано. Про Коллипа тоже. Маклеод был всего лишь руководителем лаборатории, где был открыт инсулин. Что еще печальнее, румынские переводчики также не упомянули вклад Паулеску. Здесь он правильно упоминает 1922 год, поскольку тогда была опубликована его работа с Бантингом, но инсулин единодушно признаётся открытием 1921 года, когда Н. К. Паулеску опубликовал свою убедительную работу по противодиабетическому экстракту поджелудочной железы.

Интересно отметить, что, кроме письма, отправленного проф. Павелу в 1968 г., Бест больше не упоминал Паулеску в надежде, что он останется в забвении и в дальнейшем. Это письмо было формальным жестом, который будет истолкован теми, кто впоследствии будет судить о событиях 1921 года.

Вернёмся теперь к переписке между Мюрреем и Павелом (опубликованной последним в 1986 г. [204]), заслуживающего внимательного прочтения, в установление «порядка событий и справедливости», существовавшего в истории сахарного диабета:

4 апреля 1970 г.: «Я также опасаюсь, что некоторые редакторы могут не решиться принять мою статью, поскольку я уверен, что она вызовет недовольство в Канаде. Мой старый друг, почётный профессор педиатрии в Глазго, окончил медицинский факультет в Торонто в том же году, что и Бантинг, и он уже выразил неприязнь к

моим взглядам на Бантинга и Беста. Я старался не быть оскорбительным, и вы можете себе представить, что был слишком мягок, но я знаю, что любая критика учёных Торонто будет расценена в определенных кругах почти как святотатство».

26 мая 1970 г.: Мюррей, ссылаясь на свою статью, отправленную для публикации (которая долгое время откладывалась), пишет:

«Я знаю, что Британская диабетическая ассоциация готовится отпраздновать юбилей инсулина в следующем году и пригласила Беста присутствовать. Возможно, что боязнь обидеть этого гостя могла быть фактором, повлиявшим на отклонение моей статьи в BMJ».

Наконец, в другом письме от 10 февраля 1972 г. Мюррей объясняет, почему доктор Янг, временный президент Международной диабетической федерации, в ответ на просьбу Павела о расследовании обстоятельств открытия инсулина не мог быть беспристрастным:

«Что касается вашего комментария о том, что Янг является скорее сторонником Беста, то я думаю, что его следует воспринимать всерьёз. Янг работал с Бестом в Торонто и является его другом».

В этой ситуации мог бы быть Янг беспристрастным? Паулеску умер в 1931 году, а Румыния была слишком далёкой коммунистической страной, чтобы голос Павела можно было услышать с достаточной ясностью. Бест, с другой стороны, был на пике своей славы и был священной коровой, покой которой нельзя было нарушить. Кроме того, североамериканские и европейские институты, согласные с титулами и почестями, присвоенными Бантингу и Бесту, оказались бы в деликатном положении. Таким образом, несмотря на заявления многих ученых в поддержку Паулеску [5, 11, 24, 57, 58, 60, 61, 68-70, 74, 80, 81-84, 111, -138, 195-207, 209, 212, 216, 217, 222-225, 229, 233-236], а также признание Нобелевским фондом, что «Паулеску заслужил получение Нобелевской премии», попытки добиться чёткого и однозначного признания со стороны международных диабетических организаций его заслуг в открытии инсулина долгое время оставались безрезультатными.

Глава 29.

Усилия профессора И. Павел

Можно сказать, что письмо Яна Мюррея застало профессора Павела на грани вступления в трудную битву за восстановление заслуг Паулеску. Помимо информации, предоставленной Яну Мюррею, он опубликует две монографии [204, 205] и многочисленные статьи [196-204] в дополнение к протестам, отправленные в Нобелевский комитет и

в Международную диабетическую федерацию, для признания приоритета Паулеску.

Вот как он резюмирует в предисловии к книге Анджелеску [2], ставшей результатом 15-летней работы в этом направлении:
Мы вели это «расследование» почти 15 лет, анализируя работу, а также обстоятельства, которые помешали ему увенчаться высшим медицинским признанием. Ясность и обоснованность румынского приоритета в открытии инсулина привели нас к раскрытию определенных взглядов и фактов, с которыми, как мы думали больше никогда не столкнёмся. Мы представляем читателю серию писем, в связи с делом Паулеску, дающие нам повод поразмыслить о морали в науке».

Письмо, адресованное Дэниелу Фостеру, редактору журнала «Диабет» Американской ассоциации диабетологов.
10 октября 1979 г.

Дорогой редактор,

В конце 1970 года, после кропотливого исследования приоритета открытия инсулина, я пришел к убеждению, что истинным первооткрывателем этого гормона был профессор Н. К. Паулеску из Бухареста.

Чтобы прийти к такому выводу, я принял во внимание несколько фактов:

1. Дата появления статей Паулеску более чем на 8 месяцев опережает дату появления статей Бантинга и Беста.

2. Тот факт, что работы румынского автора были намного разнообразнее, чем работы Бантинга и Беста, включая, в частности, воздействия экстракта на гликемию и глюкозурию, его влияние на мочевину в крови и моче, а также на ацетонемию и ацетонурию.

3. Тот факт, что Бантинг и Бест знали о работах Паулеску и неверно цитировали их чтобы скомпрометировать его,хотя с тех пор, последовали многочисленные подтверждения его приоритета . Мы не будем цитировать более двух авторов, оба из которых являются членами Международного Диабетического Фонда, профессора Рольфа Люфта, нынешнего президента, и профессора Эрика Мартина, бывшего вице-президента.

С некоторым недоумением я недавно прочитал заявление доктора Враника в некрологе Беста… «Открытие инсулина Бантингом и Бестом», опубликованное в приложении № 10. 1 журнала «Диабет», 1979 г. Это удивительно!

С другой стороны, в программе 30-й ежегодной конференции, проведенной Американской диабетической ассоциацией, опубликованной в журнале «Диабет» 10-12 июня 1979 г., я снова нахожу объявление «Лекции Бантинга». Я спрашиваю, могли ли эти

Чтения» продолжаться в таком виде после того, что было написано за последние 11 лет об открытии инсулина. Здесь мы обнаруживаем, что все, что приписывается Бантингу, было, мягко говоря, не более чем ошибкой.

В любом случае, я думаю, что сегодня это означает намеренное продолжение ошибки. Считаю, что «Бантингские Чтения» должны быть упразднены и заменены, под названием если не «Лекции Паулеску», то «Лекции об инсулине».

В связи с этим прилагаю копию письма Спрага от 1970 г., где говорится, что комитет Американской диабетической ассоциации планирует отметить в 1972 г. «пятидесятую годовщину применения инсулина у больных диабетом». Речь идёт об открытии инсулина, годовщина которого приходится на 1971 г., и о его клиническом применении, имевшее место в 1922 г. с экстрактом, очищенным Коллипом, и ни в коем случае не Бантингом и Бестом, как нас убеждали двое последних. Мне дали понять, что, без сомнения, это было сделано для того, чтобы не шокировать Беста (хотя он в письме, адресованном мне, признал грубую ошибку в цитировании работы Паулеску в их статье). Таким образом, я удивлён, после смерти Беста, что Паулеску продолжает игнорироваться журналом «Диабет» и ежегодными конгрессами, проводимыми Американской диабетической ассоциацией.

Я был бы счастлив узнать, что вы попытались окончательно исправить позицию Паулеску в вашем известном и авторитетном журнале и через него, его позицию в Американской диабетической ассоциации и в американском научном мире.

Посылаю Вам отдельно экземпляр моей книги «Приоритет Н.К. Паулеску в открытии инсулина», появившейся в 1976 году, чтобы просветить вас, если это необходимо, по сомнительному делу Бантинга и Беста. Это сборник документов с очень небольшим количеством комментариев.

С уважением, И. Павел"

Ответ Дэниела Фостера:

Техасский университет

Даллас,

Центр медицинских наук,

Юго-Западная медицинская школа

26 октября 1979 г.

Уважаемый профессор Павел,

Я написал вам короткую записку на прошлой неделе после получения вашей книги. К сожалению, письмо пришло только вчера.

Было бы совершенно нереально думать, что Американская Диабетическая Ассоциация изменит название Лекции Мемориала Бантинга. Однако, я переслал ваше письмо доктору Рональду Арки, президенту Американской диабетической ассоциации, для получения комментариев. Вполне возможно, что Американская диабетическая ассоциация захочет опубликовать ваше письмо с ответом от кого-то, связанного с канадцами. Мы рассмотрим этот вопрос. Наша проблема осложняется тем, что Diabetes не публикует ни рецензий на книги, ни редакционных статей. С другой стороны, если интерпретации, которые вы даёте событиям (изложенные, как в вашей книге, так и в вашем письме), будут сочтены нейтральными наблюдателями правильными, тогда мы могли бы сделать специальное исключение, опубликовав ваше письмо или какую-либо последующю переписку по этому поводу. Цель этого письма — показать вам мои первые шаги в изучении вопроса.

Я также тронут, что в науке есть сотни случаев, когда исследователю не придавалось должного значения. К ним относятся как тривиальные, так и очень важные вопросы. Процесс оценки несовершенен и, как следствие, иногда несправедлив. Я не думаю, что можно вернуться назад и исправить все эти ошибки, даже если это совершенно очевидно. Надеюсь вы согласитесь с тем, что ревизия научной истории не менее трудна (и потенциально опасна), чем пересмотр какой-либо светской или политической истории.

Я хотел бы поблагодарить вас за то, что вы написали и выразили свою озабоченность, и свяжусь с вами впоследствии, как только узнаю позицию Американской Диабетической Ассоциации.

Извините, что вынужден писать на английском. Однако, я не говорю ни на вашем родном языке, ни на французском. (Ваше письмо мне перевёл человек, свободно владеющий французским языком).

С уважением Дэниел В. Фостер»

В июне, то есть через девять месяцев после проведенных редактором расследований, я получил следующее письмо с заявлением, не подписанным канадцами. Эти документы подтвердили впечатление, которое у меня уже начинало складываться, что в основе вопроса о приоритете — что часто возникает в проблеме научного приоритета, касающейся американской стороны, – стоит вопрос элементарного воспитания и взаимоуважения.

Вот письмо:

"Сахарный диабет"
(Журнал Американской Диабетической Ассоциации)
Техасский университет
Центр медицинских наук, Даллас
24 июня 1980 г.

Уважаемый доктор Павел!

Как я и обещал в своём последнем письме к вам, дело Паулеску подробно обсуждалось на ежегодном собрании журнала Diabetes, под эгидой Американской Диабетической Ассоциации в Вашингтоне, округ Колумбия. Во время этого совещания, мы просмотрели всю переписку, между нами, и у нас была копия вашей книги для изучения. После обширного обсуждения, редакционная коллегия, подавляющим большинством голосов, проголосовала за то, чтобы не опубликовать переписку, и не занимать официальную позицию в отношении приоритета открытия инсулина. Причины для этого решения двояки. Во-первых, в политику Diabetes не входит публикация писем в редакцию, независимо от того, относятся ли эти письма к опубликованным материалам в журнале, или к другим вопросам. Во-вторых, в ответ на вашу просьбу редакторы поручили рецензию вашей книги доктору Генри Долгеру из Нью-Йорка, историку, хорошо знакомому с этими событиями. Копия письма доктора Долгера к нам, прилагается. Редакционный комитет был впечатлен двумя вещами. Во-первых, мы были убеждены, что Бантинг и Бест не отдали должное доктору Паулеску. Мы считаем, что это крайне неправильно. Однако, как указано в письме доктора Долгера, многие другие исследователи также были упущены из виду, начиная с 1905 года. Нам казалось невозможным, указать на доктора Паулеску как на первооткрывателя инсулина, поскольку много других исследователей также определяли гипогликемическое вещество из поджелудочной железы. Я знаю, что это решение будет для вас крайне разочаровывающим, и мне трудно сообщить Вам об этом. Надеюсь, что некоторым утешением будет то, что ряд лиц серьезно и внимательно изучили вопрос до принятия решения.

Кроме того, мы дали копию вашей книги доктору Джею Скайлеру, редактору нашего журнала Diabetes Care, публикующий рецензии на книги, и доктор Скайлер намерен опубликовать рецензию на вашу книгу в журнале. Это привлекло бы внимание тех, кто не знаком с данной историей, к существованию разногласий и очень большому вкладу доктора Паулеску. Я надеюсь, что мы сможем, хотя бы частично, достичь цели, которой вы отдали столько сил и времени.

С тёплыми пожеланиями,
Дэниел Фостер
16 декабря 1979 года».

Заявление доктора Долгера в ответ на протесты Павела:

Доктор Павел прав в том, что Бантинг и Бест не смогли должным образом признать работы профессора Паулеску. На самом деле доктор

Бест позже признал ошибку, вызванную неправильным переводом с французского.

Тем не менее, устанавливая приоритет открытия инсулина, следует отметить, что Георг Зельцер в 1908 году изготовил экстракт поджелудочной железы, который при инъекциях облегчал течение диабета не только у собак с удаленной поджелудочной железой, но и у живых пациентов с диабетом! Этот материал был изготовлен и запатентован компанией Schering, но так и не поступил в продажу из-за тяжелых реакций в месте инъекций или «токсических реакций» после внутривенного введения. Обратите внимание, что материал д-ра Паулеску был использован на животных только через 13 лет после клинических испытаний Зельцера.

Кроме того, такие исследования проведены в 1912 г. Е.Л. Скоттом и независимо от него в том же году Ноултоном и Старлингом, такие же экстракты были приготовлены в 1913 г. Дж. Р. Мурлином и в 1915 г. Л.С. Кляйнер.

Забавным эпизодом, во всей этой шумихе, является история доктора Глея, имевший такой же успех у собак с удаленной поджелудочной железой, но, опасаясь критики со стороны своих парижских научных коллег, он отправил свою публикацию в виде секретного письма (lettre de cachet) журналу Rendus des Seances de la Filiales, которая раскрыла содержание публике, по просьбе авторов, в 1922 году, после открытия Бантинга и Беста. Великий историк Генри Зигерист осудил популярную охоту за «мэтрами» всех отраслей медицины, как глупую». Проф. Павел, вполне мог бы прислушаться к этому мудрому суждению и положить конец спору.

Ответ на письмо и на заявление, которое последовало за ним, был предметом следующего письма:

20 сентября 1980 г.

Уважаемый мистер Фостер,

Я получил обещанное письмо и мы благодарны Вам за усилия, которые вы приложили в отношении признания Приоритета Паулеску в течение этого года. Анализ книги в журнале «Diabetes» даст возможность диабетологам впервые познакомиться с работами Паулеску. Я считаю, что вы первый, кто продвигает его в своей стране. Ещё раз благодарю вас. Я полагаю, что вы сами осознали ложную позицию, занятую Долгером, и также считаю, что я должен ещё раз подчеркнуть ложную позицию, в которой оказалась Американская Диабетическая Ассоциация, продолжая свои ежегодные «Бантингские Чтения».

Принятое решение и совет Долгера не могут удовлетворить Румынию, так как это большая проблема. Очень маленькая страна

гордится тем, что может внести свой вклад в развитие мировой науки! К сожалению, в случае с Паулеску, мы видим, что у некоторых американских врачей особый взгляд на научную корректность. Дело историка Зигериста и дело доктора М.Х. Долгера относятся к этой категории.

Что касается письма г-на Долгера, я должен добавить следующие пояснения:

1. Мы должны различать предшественников и первооткрывателей. Открытие предполагает экспериментальное воспроизведение явления и его правильную интерпретацию. Так ли это в случае с Зельцером? Его экспериментальная база была неубедительна, а его выводы были результатом фантазии! Диабет был, по его мнению, следствием гиперсекреции адреналина, которую экстракт поджелудочной железы усугубил бы! Опыты были на животных или на человеке трудно уточнить: нет анализов подтвердившие гликемию, а в некоторых случаях нет наблюдения глюкозурии. Точно назначенное лечение и диета (калории и состав), которые могут меняться от момента к моменту, гликемия и глюкозурия, и, косвенно, состояние пациента, не отмечаются. Кроме того, разрез фурункула на шее, обнаруженный в одном из наблюдений, безусловно, является причиной улучшения.

Несомненно, по этой причине в последующие 10 или 20 лет, этот автор не смог убедить ни одного крупного немецкого диабетолога той эпохи, и поэтому его всегда игнорировали.

2. Э.Л. Скотт проводил эксперименты с точной целью нейтрализовать протеолитический эффект фермента поджелудочной железы по антидиабетическому принципу. Спиртовой экстракт не оказывал гипогликемического действия. С другой стороны, если этот экстракт обрабатывали подкисленной водой и вводили собакам с депанкреатизацией, то наблюдалось падение уровня глюкозы. Интерпретация результатов была ошибочной: он приписал это приступу гипертермии и отказался от дальнейшей работы, предполагая, что экстракты из других органов могут дать такой же гипогликемический эффект.

3. Эти авторы, как и другие, являются прототипами предшественников открытия инсулина.

Никто иной, как Паулеску в 1921 г., а также Бантинг и Бест в 1922 г., могут считаться первооткрывателями инсулина. Они единственные, кто получили экстракты, действующие на собак, и правильно интерпретировали результаты. Г-н Долгер должен был принять во внимание, при сравнении двух статей: а) дату публикации двух работ; б) их соответствующие значения; в) степень корректности цитирования выводов Паулеску в своей работе.

4. Как бы то ни было, если г-н Долгер считает, что может заменить Паулеску (1921) Зельцером (1908), он должен, с ещё большей готовностью, выступить против Бантинга (1922)».

Поэтому, я считаю, что г-н Долгер пожертвовал своей репутацией, чтобы дать редакционному комитету журнала «Диабет» повод игнорировать мой протест.

5. Я благодарю г-на Долгера за его совет, который уместен и вдохновлён великим историком Зигеристом. Если это правда, что существует так много притязаний на приоритет, и что их число ежегодно увеличивается, то не лучше ли ему предложить свою поддержку в борьбе с этой проблемой или придумать способы борьбы с ней? Как бы то ни было, нельзя своим равнодушием, или терпимостью, поощрять научных самозванцев. В этом крестовом походе, я буду с ним, в попытках придумать способы борьбы с этим злом.

Еще раз, благодарю Вас за усилия, которые вы приложили для разрешения дела Паулеску.

Прошу, уважаемый коллега, принять мои самые высокие знаки уважения.

Д-р И. Павел

S. Могу я попросить у вас ссылку на работу Зигериста?

Именно это, я имел в виду, когда говорил, что Паулеску и борьба за признание его приоритета, привели к тому, что мы обнаружили установки и процедуры, о существование которых мы и не могли думать. Мы узнали, что было бы «нереалистично» полагать, что можем сместить идола с его пьедестала, даже если окажется, что он фальшивый. Позвольте мне сказать, через что лично я прошёл. Претендуя на приоритет описания физиологии секреции желчного пигмента, сделанного 30 лет назад, я получил признание в «очень любезном» письме, а не в виде цитирования в научных работах, которые должны были последовать. Я думал, что это подход, предназначенный для малых стран. Нет! Это гораздо более распространенная проблема. Схожую проблему поднял и великий американский ученый, также лауреат Нобелевской премии. В недавней проблеме приоритета, признание было дано «добрым» письмом, за которым не последовало цитирование в литературе.

Проблема ещё больше распространяется и «переоткрытие» становится модным, а библиография — роскошью. Что ещё серьезнее, при выявлении ошибки, публичное исправление, пусть и дискретное, не считается оправданным.

Вот эта цитата из Паулеску говорит нам, что делать:

Настоятельно прошу, — сказал он 60 лет назад, — создания международного жюри, которое будет судить научное

мошенничество так же, как оно относится к литературному мошенничеству».

Сегодня это представляется трудно осуществимым. Может быть, лучше действовать профилактически, как предлагает проф. Милку, т. е. разработать кодекс, под которым должен подписаться, тот, кто пишет научную статью, предназначенную для публикации. Это должно быть запрошено и засвидетельствовано редактором научного журнала.

Вот такая славная и печальная карьера Паулеску! Великий человек, незаслуженно забытый! Мы уверены, что Будущее медленно, но верно найдёт Правду.

Глава 30.

Нобелевский фонд и признание IDF

Ян Мюррей умер в 1974 г., доктор Анджелеску – в 1990 г., а профессор Павел – в 1991 г. В последней работе, посвящённой Паулеску [205], последний пришёл к пессимистическому выводу:

«Все свои усилия, в последние два десятилетия, были направлены к признанию приоритета Паулеску в открытии инсулина. Оценивая обстоятельства, которые за последние 65 лет привели к игнорированию великого учёного, отмечу, что эта несправедливость на самом деле является результатом серьёзного изъяна научной этики».

Имея преимущество ретроактивного анализа последних двух десятилетий, я мог бы сказать, что приведенный выше отрывок, можно считать чрезмерно пессимистичным. Собственно, благодаря ему, комитет Международной диабетической федерации, явно выступавший за канадцев, уже не мог уйти от правды. Это является причиной заявления о том, что этот комитет «ни в коей мере не намеревался отрицать вклад Бантинга, Беста и Маклеода в Торонто в 1921–1922 гг., а только для того, чтобы привлечь внимание к вкладу других исследователей в создание основы, на которой группа из Торонто пришла к Нобелевской премии».

Основная проблема, с которой столкнулся «специальный комитет» ЦАХАЛа, заключалась в том, что Бест все еще был жив, и имел большое влияние. Признание, сделанное им по поводу «ошибки перевода» в письме, адресованном проф. Павелу, оказалось формальностью. Никогда не предпринималось никаких публичных усилий по признанию вреда, причиненного Паулеску, хотя он и обещал это сделать в другом письме к Павелу (см. главу 25). Трудно сказать, насколько много это значило бы для его имиджа в глазах потомков, если бы он был бы вдохновлён на это.

Вторым недостатком специальной комиссии было то, что реальные заслуги канадской группы в её деятельности в 1921—1923 гг., как позднее обнаружил Блисс [35, 36], были опубликованы позже Паулеску. Первоначальная канадская версия открытия инсулина привлекла внимание Бантинга и Беста, хотя Блисс доказал, что на самом деле Маклеод и Коллип были архитекторами аргументов, с помощью которых Бантинг заманил Нобелевскую премию к «канадской ловушке».

Третьим было неполное представление о «досье Паулеску». Это досье, к которому было добавлено много страниц, всё ещё остаётся открытым для свидетельств в диабетической историографии призванная пролить свет на эту противоречивую проблему и отдать кесарю кесарего. Эта книга доводит до сведения всего мира лишь немного новой информации, но «Досье Паулеску» по-прежнему остаётся открытым для всех.

Четвёртый недостаток состоит в том, что президентом специального комитета IDF был профессор Франк Янг, очень хороший друг Беста, в то время как обещание IDF включить румынского представителя в этот комитет, так и не было реализовано. С другой стороны, у канадцев в этом комитете также присутствовал профессор Хейст, преемник Беста на кафедре физиологии в Университете Торонто.

При всех этих существенных недостатках специальный комитет ЦАХАЛа не мог не признать заслуг Паулеску, даже если ему пришлось бы прибегнуть к длинным и двусмысленным переговорам, чтобы попытаться принизить его заслуги.

Приводим некоторые из них:

Почти несомненно, что Паулеску, подобно Бантингу и Бесту, получил экстракт поджелудочной железы, содержащий инсулин, и что панкреин и инсулин, присутствующие в сыром экстракте, из которого был получен гормон, представляют собой одно и то же вещество».

Паулеску, а также Бантинг и Бест продемонстрировали антидиабетическую активность экстракта поджелудочной железы, который они вводили собакам после депанкреоэктомии».

Без сомнения, профессору Н. К. Паулеску следует отдать должное за успех, увенчавший его экспериментальные наблюдения».

Этот отчёт специального комитета ЦАХАЛа можно критиковать также со следующих позиций: почти не упоминается Коллип; Маклеода упоминали только тогда, когда обсуждалась Нобелевская премия, а не тогда, когда речь шла об открытии инсулина; наконец, работы канадцев 1922 г. сравнивают с работами Паулеску 1921 г., как будто это его вина, что он не опередил их в открытии инсулина на ещё больший отрезок времени.

Помимо этого успеха протестов Павела, которые пролили свет на более ранние заявления о приоритете Паулеску, сделанные многими исследователями, другим следствием было то, что он создал прецедент» в обсуждении правды об открытии, до сих пор считавшемся табу. Десять лет спустя, Блисс воспользовался этим, и неожиданно опубликовал ещё одну канадскую версию, которая была несколько ближе к истине.

Вторым успехом Павела и Милку, возможно, даже более важным, было получение от директора Нобелевского фонда в декабре 1969 года безоговорочного признания заслуг Паулеску: «Он также должен был получить Нобелевскую премию». Это решение имеет больший вес, потому что оно было принято после тщательного анализа досье Паулеску двумя авторитетными лауреатами Нобелевской премии, профессором Ульфом фон Эйлером, известным эндокринологом и физиологом, а также профессором Арне Тиселиусом, который в то время был директором Нобелевского фонда.

Вот ответ из Стокгольма на письмо Милку и Павела:

Дорогие коллеги,

Возвращаясь к вопросу, поднятому в Вашем письме от 30 октября 1969 г., о приоритете открытия инсулина и, особенно, о вкладе Паулеску, хочу сказать следующее.

Я тщательно изучил документы, которые вы мне прислали, а также обсудил этот случай с моими коллегами, особенно с профессором Ульф фон Эйлером, президентом Нобелевского фонда и, как вы знаете, физиологом и эндокринологом с самой высокой репутацией.

Мы согласны с тем, что, несомненно, Ваша точка зрения в связи с планируемым празднованием 50-летия открытия инсулина в известной мере оправдана.

Как вы хорошо знаете, Нобелевская премия Бантингу и Коллипу была подвергнута критике многими, (особенно тот факт, что Бест не был включен). На мой взгляд, Паулеску в равной степени достоин награды. Насколько я знаю, он формально не выдвигался, но, естественно, Комитет мог подождать ещё год.

Отношение Нобелевского комитета к исключительно сложному и противоречивому делу о премии за это открытие выражено профессором Гораном Лильестрандом (бывший секретарь комитета) в книге «Нобель, человек и его премии» (Под редакцией Нобелевского фонда, Elsevier Publishing Co., Амстердам, 1962).

Я прилагаю копию соответствующих страниц (232-234). Глава Лильестранда очень интересна тем, что в ней упоминаются и некоторые другие спорные случаи.

К сожалению, сейчас нет механизма, с помощью которого Нобелевский комитет мог бы что-то предпринять в этом, или подобных случаях. Лично я могу только выразить надежду на то, что в ходе возможного празднования 50-летия открытия инсулина, новаторской работе Паулеску будет уделено должное внимание.

С наилучшими пожеланиями,

Искренне Ваш,

Арне Тиселиус

Это международное признание заслуг Паулеску, как первооткрывателя инсулина позволило инициировать «Мемориал Паулеску» на диабетических конгрессах в нашей стране. Первый был организован профессором И. Минку в 1980 году. Впервые было представлено резюме доказательств, свидетельствующих о приоритете Паулеску в этом открытии.

Тем временем, в Торонто в 1982 г. была опубликована книга Блисса, и в ней он случайно представил нам многочисленные аргументы, которые можно было использовать в пользу Паулеску. Можно сказать, что в своих попытках свести к минимуму усилия Паулеску, Блисс упомянул его не менее 74 раз. Его фотография появится среди предшественников как «исследователь, который почти открыл инсулин». В конце 1989 г. и в 1990 г. я вёл с ним дружескую переписку, и это тем не менее помогло установить ещё один факт в признании заслуг нашего учёного. В «Учебнике диабета» под редакцией Дж. К. Пикапа и Г. Уильямса в Оксфорде в 1993 г. [37], впервые в главе «История диабета», написанной Блиссом, фотография Паулеску появилась рядом с фотографией четырех канадцев под рубрикой «Первооткрыватели инсулина». Тем временем Блисс внёс много значительных изменений в порядок появления главных героев, и Бантинг опустился на третье место.

Ещё одним важным шагом, к признанию, стал тот факт, что впервые, Паулеску и его работа, упоминаются в их истинном свете.

Стоит также упомянуть, что в издании 1994 года в наиболее широко известной книге о диабете «Сахарный диабет» Джослина, вступительная часть содержит следующий абзац:

Из многочисленных предшественников Бантинга и Беста ближе всего к открытию инсулина подошли Скотт, Исраэль Кляйнер, Людвиг Зельцер и Н. К. Паулеску. Действительно, Паулеску, выдающийся румынский физиолог, произвёл экстракт поджелудочной железы, который отвечает всем экспериментальным критериям «инсулина» на животных, но ему не удалось применить его при диабете у человека. Таким образом, значение его открытия было оценено гораздо позже».

Следует сказать, что в изданиях, предшествовавших 1970 г., Паулеску вообще не упоминался в истории открытия инсулина.

Признания выполнения всех критериев для демонстрации присутствия в его экстракте достаточно, поскольку известно, что путь к этому открытию прошёл через много экспериментов на животных, а не на человеке. Путаница, преднамеренно распространенная канадской группой в отношении открытия и применения его на практике, является прискорбной попыткой несправедливо передать заслуги Паулеску канадской группе. Как бы то ни было, работа по признанию Паулеску находится в стадии восхождении, пусть и не так быстро, как хотелось бы профессору Павелу. Следует добавить, что по мере того, как его значение росло, значение канадцев уменьшалось из-за отсутствия этики, которую они продемонстрировали в этой борьбе, чтобы присвоить себе «заслуженное» признание.

В данной работе впервые раскрывается ряд новых документов и ранее неизвестных аспектов: патент Паулеску; письменные доказательства того, что группа Торонто знала об опубликованных его работах за период 1920-1921 гг.; точное изложение развития концепции Паулеску об этиопатогенезе сахарного диабета, а также безупречная методология его экспериментов и собственное графическое их представление. Аргументы, представленные в этой работе безоговорочно, ставят его впереди канадцев. Это его, заслуженное место где, без сомнения, он и должен находиться. Чем раньше это произойдет, тем лучше. Раскрытие заслуги связано с сопротивлением, оказываемым канадцами и их сторонниками восстановлению истины,по результатам опубликованных в то время работ (1920-1923 г.г.). Лично мы не видем победителя в процессе, начатом самозванцами, кроме одного: ПРАВДЫ. Есть только одна Правда. Она неделима и абсолютна. Вопрос не в том, как высоко поднимется Паулеску, а в том, как низко опустятся канадцы в тёмные глубины научного этикета и морали.

Очевидно, что, как и в любом судебном процессе по исправлению совершённой несправедливости, могут быть найдены смягчающие обстоятельства. Однако не следует забывать, что, как и в случае с другими действиями, могут появиться ещё более веские и убедительные доказательства. Заканчивая эту работу, мы осознаём, что история событий, приведших к открытию инсулина, является предопределённым курсом, чтобы подчеркнуть мысль о том, что, если научные исследования не соблюдают моральные нормы, они не выдержат Испытания Временем. Вот почему следующая работа, которую мы напишем, будет посвящена этике научного исследования, особенно в связи с необычайной судьбой нашего Великого Учёного.

ЧАСТЬ СЕДЬМАЯ
ПРОДОЛЖЕНИЕ ЭПИЛОГА

Эпилог 1.

Несмотря на массу имеющихся свидетельств о приоритете Паулеску в открытии инсулина, дискуссия на эту тему ещё не завершена и она будет продолжена. Очевидно, и в какой-то степени понятно, хотя и недопустимо, но предсказуемо, что канадцы окажут наибольшее сопротивление.

Любой, кто хотел бы заняться этой темой, должен начать с ответов на следующие неизбежные вопросы:

1. Какая разница во времени существовала между статьями Паулеску и работами, представленные канадцами?

2. Чем отличалась ценность опубликованных данных из работ Паулеску и канадцев?

3. Бантинг и Бест намеренно искажали произведения Паулеску?

4. Если они их непреднамеренно исказили, то почему позже не исправили, тем более что Паулеску прислал им копии своих протоколов и потребовал объяснений.

5. Почему работы Паулеску, которые цитировались в публикациях Бантинга и Беста от февраля 1922 г., были полностью проигнорированы в 1923 г., хотя было очевидно, что они знали о них в деталях?

6. Поскольку открытие инсулина несомненно относится к 1921 году, какая работа, кроме работы Паулеску (опубликованной в том же году), содержала ясное и точное описание свойств антидиабетического гормона?

7. Каким должно быть отношение научного сообщества к этой вопиющей несправедливости, которая доказана неопровержимыми аргументами и когда она будет доведена до сведения широкой общественности? И ещё, есть ли смысл оправдывать подмену правды, ложью?

Эпилог 2.

Остаётся впечатление, что 1996 год был Годом Инсулина. Его 75-летие отмечалось и будет отмечаться во многих местах. Помимо Бухареста и Торонто, празднование состоялось в Высоких Татрах, Чешская Республика (16-17 мая 1996 г.), где профессор Рудольф Карец прочитал лекцию под названием «75 лет после открытия инсулина Паулеску, Бантингом, Бестом и Коллипом».

XXII Румынский диабетологический конгресс состоялся в Бухаресте 23-26 мая 1996 г. и проходил под эгидой годовщины 75-летия открытия, завершённого Паулеску в мае 1921 г. Также в мае 1921 г. Паулеску написал свою работу, которая появилась 31 августа 1921 года

в «Международном архиве физиологии». Поскольку она была получена издателями 22 июня 1921 года, мы полагаем, что конец мая это время рождения инсулина и получении его «Свидетельства о рождении» .

Часть Конгресса была посвящена историческим аспектам этого открытия, и большой плакат на Конгрессе изображал Н. К. Паулеску на вершине пирамиды с изображениями предшественников (Клода Бернара, Пауля Лангерганса, Этьена Лансеро, фон Меринга и Minkowski, Laguesse, Hédon) на восходящем склоне, и вклад других учёных диабетологов после открытия инсулина (Коллип, Маклауд, Бантинг, Бест и Сэнгер), на нисходящем склоне.

На собрании, посвящённом памяти Паулеску от имени Румынской Академии профессор Штефан Милку, один из немногих здравствующих его учеников , с большой грустью говорил о выдающейся личности румынской и европейской медицины.

200 человек, присутствовали на открытии мемориальной доски на здании, в котором жил ученный и который стал «Мемориальным домом Паулеску».

Марка, с портретом Паулеску, была выпущена Почтой Румынии в рамках памятной серии для важных личностей. Памятная медаль была отчеканена Румынским диабетическим обществом.

Встреча, посвященная годовщине инсулина и работы, проделанной Паулеску, должна состояться в конце этого года (1996 г.) в Париже во Французской Медицинской Академии под эгидой профессора Анри Лестраде, который также участвовал в Конгрессе, состоявшийся в Бухаресте.

Идея всех этих встреч, посвящённые данной тематике, заключается в том, что инсулин является чисто европейским достижением.

Эпилог 3.

Октябрьский конгресс в Торонто был посвящен 75-летию открытия инсулина. Мы не знали, что они будут праздновать на этот раз, поскольку мы не знали ни одной статьи, опубликованной канадцами в 1921 году, ничего, кроме воспроизведения работ Паулеску.

Будут ли они отмечать 75 лет с тех пор, как Бантинг и Бест грубо исказили выводы Паулеску? Блисс утверждает, что они обращались к работам Паулеску ещё в октябре 1921 года. Попытаются ли канадцы исправить эту ошибку через 75 лет после того, как она была допущена?

Мы задаём следующие вопросы, думая о мудром заявлении, в котором говорится, что в отношении открытия инсулина «достаточно славы для всех». И для Паулеску, и для канадской группы. Ещё раз, мы

признаём Канаду страной, в которой инсулин впервые был применён для лечения диабета у людей, и это был большой прорыв для современной медицины, даже если мы не знаем, точно кому из канадцев следует отдать должное за это. Лично мы считаем, что главными архитекторами великого достижения являются Коллип и Маклеод. Очевидно, мы не стремимся к разрушению репутации Бантинга и Беста больше, чем они того заслужили, а также считаем, что они должны занять своё заслуженное место в этом Почётном ряду.

Тем не менее, возлагаем большие надежды на Конгресс в Торонто, где хотелось бы выявить только одного победителя – ПРАВДУ.

Эпилог 4.

Настоящие вехи современной истории диабета

1855 г. – Клод Бернар опубликовал множество статей о гомеостазе глюкозы и гликогенной функции печени. Он автор знаменитой «Диабетической пункции».

1869 г. – Пауль Лангерганс опубликовал своё описание островков поджелудочной железы, которые позже стали носить его имя.

1877 г. – Этьен Лансеро на основании клинических и патологических признаков впервые установил причинно-следственную связь между поджелудочной железой и диабетом, описав «диабет поджелудочной железы», который сейчас называется «диабетом 1 типа».

1889 г. – Йозефу фон Мерингу и Оскару Минковски впервые удалось удалить поджелудочную железу и продемонстрировать, что таким образом возникает постоянный диабет, тем самым экспериментально подтвердив утверждение Лансеро.

1921 г. – Николае К. Паулеску открыл инсулин с полным описанием физиологических действий антидиабетического гормона поджелудочной железы.

1922 г. – Бертрам Дж. Коллип провел очистку экстракта поджелудочной железы, впервые успешно использованного при лечении диабета у людей.

– Фредерик Г. Бантинг, Чарльз Х. Бест и Дж.Дж.Р. Маклеод продолжили изучение лечения диабета с использованием экстрактов поджелудочной железы, очищенных компанией Lilly.

1955 г. – Ф. Сенгер описал аминокислотную последовательность молекулы инсулина.

– **Дональд Штайнер** описал аминокислотную последовательность проинсулина.

– **Йорн Неруп и Джан Франко Ботццо** разработали иммуногенетическую теорию диабета.

2008 г. – опубликовано большое количество исследований геномных ассоциаций (GWAS).

Эпилог 5.

Постскриптум

Настоящее издание подготовлено в рамках мероприятий, посвящённых столетию открытия инсулина и по сути, вступления медицины в «Инсулиновую эру». Эта знаковая дата поставила точку отсчёта в борьбе за сохранение десятков и сотней миллионов жизней, продления и возвращения качества жизни страдающих больных сахарным диабетом, поскольку теперь это стало возможным.

Безудержный прогресс медицинской науки позволит реализовать эти задачи в самое ближайшее время. Тем более мы должны помнить тех, кто стоял у истоков этих великих свершений.

Николае Паулеску первым зафиксировал документально существование вещества (гормона) панкреина в „Archives Internationales de Physiologie” от 31 августа 1921 года и получил авторское свидетельство № 6254 от 1 апреля 1922 года. Но параллельно с ним, и даже чуть раньше, многие исследователи небезуспешно трудились над выявлением причин одной из самых коварных болезней человечества. Среди них были русский учёный Л.В. Соболев, немецкий медик Пауль Лангерганс, французский профессор Этьен Лансеро и многие другие, о которых упоминается в книге. Более обстоятельно мы остановились на работах первых двух учёных: румынского и русского – незаурядных личностей, настоящих пасионариев и гениев медицинской науки. Их судьбы были сложны, а вклады принижены или вовсе забыты. К сожалению, по сей день предпринимаются попытки предать их полному забвению со стороны недоброжелателей и невежд, а также и целых респектабельных научных комитетов, международных профильных организаций, научных конгрессов, симпозиумов и консилиумов, где светлые умы периодически встречаются и обсуждают насущные проблемы эндокринологии и диабетологии, выдвигают новые теории и гипотезы и получают в очередной раз высокие научные

награды разного достоинства, в том числе, тот самый вожделенный приз – Нобелевскую Премию по физиологии и медицине.

При всём при этом, каждый раз как-то очень деликатно обходят один старый полузабытый вопрос: кто реально первым открыл инсулин? И вроде бы и доказано уже давным-давно и признано, что эта самая «злополучная» Нобелевская премия должна быть присуждена и румынскому учёному Николае К. Паулеску, но время неумолимо бежит и ничего не меняется – хотя учёные мужья периодически встречаются на юбилейные даты. Уже отпраздновали и 50-ти, и 75-тилетие открытия инсулина, но вопрос по-прежнему остаётся открытым. Видимо в надежде на то, что последующие поколения окончательно забудут об этом очень неудобном вопросе. Всё бы ничего – забыли и забыли, мало ли, был конфликт интересов, была незабвенная „крабовая коробка” в Торонто, был строптивый и очень агрессивный Бантинг, тот самый канадский провинциальный хирург, который своими хамскими выходками добился присвоения себе (в первую очередь) и своей группе высшего научного признания – Нобелевской премии 1923 года. Был скромный, старательный студент-помощник Бест – прямой свидетель внутренней борьбы в группе из Торонто, который пережил всех участников тех событий (умер в 1978 году).

Был Маклеод – настоящий учёный-физиолог, который направил все последующие исследования Бантинг-Беста по правильному пути, проложенному Паулеску, Соболевым, Лангергансом и многими другими, и таким образом приведя канадцев и себя к коронации в Шведской академии.

Похоже, что пророческие предсказания Паулеску, о том, что научный мир еще далек от моральных устоев и принципов, которые признают только истину в проведении научных исследований, сбылись.

Но это не совсем так, или точнее сказать, они сбылись только частично. В самом деле, в преддверии юбилейной даты в 2007 году Генассамблея ООН учредила день борьбы с сахарным диабетом 14 ноября – дата, «случайно» совпавшая с днём рождения Фредерика Бантинга. К этим мероприятиям можно отнести также целый ряд статей в престижных международных журналах. В 2022 году канадское правительство отчеканило юбилейную двухдолларовую монету (!) к 100-летию открытия инсулина. Не в самых крупных центрах мировой науки местами все же вспомнили об этом чрезвычайно важном поворотном моменте развития медицинской науки XX-го века и были проведены некоторые скромные мероприятия.

В июне месяце 2021 года состоялась Международная Научная Конференция с широким участием ученых со всего мира – в том числе 7 лауреатов Нобелевской премии (один из них медик, уроженец Бессарабии) в непростых условиях пандемии COVID-19. Данное

событие было интердисциплинарное, в рамках недели науки, где широко обсуждались многосторонние вопросы по разным секциям. Надо отдать должное, что отделение Медицины Академии Наук Молдовы организовала большую конференцию, посвященную столетию открытия инсулина румынским исследователем Николае Паулеску. Помимо очень интересных и актуальных докладов учёных Румынии, Молдовы, Украины, Российской Федерации по этому случаю была выпущена Юбилейная медаль Паулеску – первооткрывателя инсулина, которая была вручена выдающимся личностям медицинской науки из Молдовы и других стран.

Отдельный номер Известий Академии Наук также был посвящён этой дате. Параллельно состоялся вернисаж работ молодых художников, приуроченный к этому юбилею; также активно была воздействована масс-медиа, в том числе Национальное Радио и Телевидение. Разные мероприятия были организованы и в отдельных Клиниках Кишинёва и других городах республики. Без преувеличения, можно сказать что эта акция удалась, учитывая многочисленные отклики по соцсетям. Следует отметить значительный вклад в организации юбилейной конференции академиков Ион Мереуцэ, Георге Цыбырнэ, Ион Тигиняну, Емил Чебан, Станислав Гроппа, Георге Дука, Ева Гудумак, как и коллег из Румынии, Украины, Российской Федерации – академиков К. Ионеску-Тырговиште, В. Войку, Н. Д. Тронько, Н. Д. Халангот, Л. П. Чурилов, В. И. Михайлов, Ю. И. Строев и других учёных.

Отдельную благодарность хочется выразить академику Константин Ионеску-Тырговиште за самое активное участие в подготовке Юбилейной Конференции и поддержку архивными материалами, без которых эта книга не увидела бы свет.

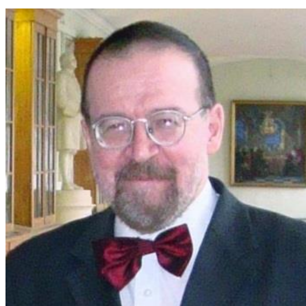
Также хочется поблагодарить за финансовую помощь и обеспечение логистики представительство компании Novo Nordisk в лице господина Корнелиу Агаке, господина Емил Сырбу, генерального менеджера компании IAA, почётного консула Республики Индонезии в Румынии и Адриана Константин, председателю ВО Румынии за Национальную Эмансипацию.

Спасибо сотрудникам академии Лилии Поляковой и Валентине Мунтян за техническую обработку обширного материала и издателям Еуджену и Елене Холбан за высокий профессионализм.

На многих этапах работы над книгой особый вклад внес Анатолий Бачу, доцент кафедры Физиологии Приднестровского Государственно Университета.

И, не в последнюю очередь, выражаем чувство огромной благодарности коллегам из Российской Федерации за участие и предоставление уникального материала о российской Диабетологии,

который пополнил данную работу и позволил создать цельное представление об истинной истории открытия инсулина (Л. П. Чурилов, А. Е. Коровин, В. И. Михайлов, М. С. Нахмансон, Ю. И. Строев, В. Ж. Утехин).



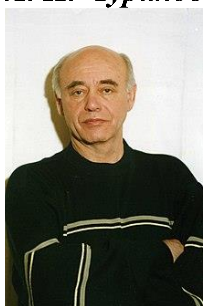
Доктор медицины Л. П. Чурилов



Доктор медицины А. Е. Коровин



Доктор биологии В. И. Михайлов



Физик, писатель-фантаст М. С. Нахмансон



Доктор медицины, профессор Ю. И. Строев



Доктор медицины В. Ж. Утехин

Буквально недавно подобные мероприятия состоялись в Санкт-Петербурге, где усилиями профессора. Л. П. Чурилова с коллегами и единомышленниками была установлена Мемориальная Плита на надгробие Л. Н. Соболева на Смоленском кладбище города с участием медицинской и научной общественности (2023 год).





Открытие Мемориальной Плиты на надгробии Л. Н. Соболева на Смоленском кладбище города Санкт-Петербург с участием медицинской и научной общественности.

Dezvelirea plăcii memoriale de pe piatra funerară a lui L. N. Sobolev la cimitirul Smolensk din Sankt Petersburg cu participarea comunității medicale și științifice.

Unveiling of the memorial plaque on the tombstone of L. N. Sobolev at the Smolensk cemetery in St. Petersburg with the participation of the medical and scientific community.

Такие мероприятия не могут не радовать и это свидетельство того, что мы не забываем и не забудем наших предшественников, внесших огромный вклад в развитие мировой диабетологии, невзирая на многочисленные политические и геополитические конъюнктурные соображения.

75-летие открытия инсулина:

Н.К. Паулеску и Ф.Г. Бантинг; Ч.Х. Бест и ДЖ.ДЖ. Маклеод

и их вклад в открытие инсулина

Р. Корец, лаборатория исследования диабета медицинского факультета,
Университет П. Я. Шафарик, Кошице, Словакия

Основная цель исследователя - открыть новый неизвестный факт или истину и их закономерность применения научных методов. Последующая деятельность исследователя или других лиц, может и должна быть направлена на пользу или во вред открытия для Человечества, Природы и Мира.

Автор после тщательного изучения фактов, методов и данных, опубликованных Н.К. Паулеску и Ф.Г. Бантингом с Ч.Х. Бестом, а также статей и книг историков медицины Мюррея, Павела, Блисса и Беста диабетолог-экспериментатор), пришёл к выводу, что они доказали приоритет Паулеску своими статьями к 50-й и 60-й годовщине открытия инсулина, исходя из того, что:

1) Паулеску обнаружил два основных эффекта своего панкреина (инсулина) в водных экстрактах целых собачьих поджелудочных желез: угнетающее действие на кровь и мочевину у нормальных собак и дополнительные эффекты у 8 собак с диабетом после удаления поджелудочной железы, т.е. угнетающее действие на глюкозу, мочевину и ацетон в крови и моче после однократных или повторных внутрияремных инъекций, и показали, как это позже сделали Бантинг и Бест, что такие эффекты не были вызваны инъекцией физиологического раствора или экстрактов селезёнки, и не лихорадкой, вызванной субокципитоарахноидальной инъекцией нуклеината натрия.

2) Паулеску заслуживает полного уважения и признания за свою эрудицию полученую в Сорбонне и, как ученик выдающегося диабетолога Лансеро: искусного гипофизарно-эндокринного хирурга и

профессора физиологии в Бухаресте, выполнивший все хирургические операции и химические анализы в одиночку – до сих пор остаётся непревзойденный никем.

3) Паулеску опубликовал свои прекрасно задокументированные результаты в признанных журналах: «Comptes Rendus des Séances de la Société de Biologie» 23 июля 1921 г. в четырех статьях и в «Archives Internationales de Psysiologie» 31 августа 1921 г., in extenso, в то время когда Бантинг с Бестом, в лаборатории Macleod's в Торонто, наблюдали у первых двух собак с диабетом после панкреэктомии эффект подавления гипергликемии и повышенную ассимиляцию введенной глюкозы, после внутривенного введения экстрактов из протоков, перевязанных с дегенерированной экзокринной частью и сохраненной эндокринной частью поджелудочной железы, и позже опубликовали свои результаты у 10 диабетических собак, в статье под названием: «Внутренняя секреция поджелудочной железы», в «Журнал лабораторной и клинической медицины» 7:251-266, 1922».

4) Хотя Паулеску не идентифицировал в своих работах панкреин, нет сомнения, что он был идентичен инсулину, существование которого Дж. де Мейер предсказал ещё в 1910 году.

5) После того, как Нобелевская премия за открытие инсулина была присуждена в 1923 г. Бантингу и Маклеоду, минуя Беста и Коллипа, которые в 1922 г. очистили инсулин для лечения первого больного диабетом мальчика Л. Томсона, Паулеску тщетно отстаивал свой приоритет в открытии инсулина. Приоритет в очистке и производстве инсулина для лечения больных инсулинозависимым диабетом несомненно принадлежит Коллипу и Клоузу и копании Eli Lilly.

Открытие инсулина

Х. Лестраде – Париж, Франция

История открытия инсулина, как о ней рассказывают, немного похожа на сказку. Все составляющие чудесной истории объединены вокруг Бантинга и Беста. Реальность сурова, и в такой фундаментальной истории кажется важным восстановить правду, потому что необходимо исправить ряд ошибок и несправедливостей.

На самом деле, всё это восходит к Минковскому в 1889 году, который показал, что удаление поджелудочной железы вызывает сахарный диабет. С этого дня активизировались исследования в попытке выделить активное вещество из островков Лангерганса, где, по мнению Лагесса, было обнаружено место секреции ответственного вещества. Redon в 1893 году показал, что пересадка поджелудочной

железы корректирует нарушения сахара в крови. Опи в 1910 г. объединяет более 400 работ, посвящённых этим попыткам продемонстрировать внутреннюю секрецию поджелудочной железы, которую Жан де Мейер предлагает называть инсулином. Но на самом деле в этой истории до 1914 года будет доминировать имя Зельцера, работающего в Берлине. Он собирается доказать, что экстракт поджелудочной железы может вывести некоторых людей из диабетической комы. К сожалению, экстракт плохо переносится, сопровождается высокой лихорадкой и судорогами, настолько, что Минковский - тот самый, который в Страсбурге несколькими годами ранее доказал панкреатическое происхождение диабета, приостанавливает все эти эксперименты, потому что считает опасным экстракт, используемый Зельцером. Однако он предпринимает некоторые шаги, получив запрос от лабораторий Гофмана-Лароша. К сожалению, начинается война 1914 года. Больница, где работает Зельцер, реквизирована. Он умер в 1952 году в Соединенных Штатах, куда эмигрировал в 1934 году, так и не возобновив эту работу.

Во Франции этим вопросом озабочены одновременно Глей, Ашар, Бине. Гардин получает золотую медаль за работу, демонстрирующую определенную эффективность экстрактов не только на собаке, но и на человеке. Два других имени также заслуживают упоминания: Скотт и Кляйнер, из Рокфеллеровского института в Нью-Йорке, также разрабатывающие эффективные экстракты. Но, к несчастью для них, великий диабетический гуру того времени – доктор Аллен, который клялся, что голодание является лекарством от диабета, делал всё возможное, чтобы не поощрять исследования, которые шли вразрез с его замыслом.

На самом деле открытие, плод долгого терпения и безупречной экспериментальной техники, будет сделано румынским физиологом Николаем Паулеску родившийся в Бухаресте в 1869 году. Паулеску был очень продвинутым и культурным человеком. Он приехал в Париж в 1888 году где стал экстерном в больнице в 1892 году, затем стажёром, и потом учеником и другом Лансеро, опубликовавший в то время весьма замечательные анатомо-клинические наблюдения о вероятном существовании двух типов диабета, дополняющие друг друга, а Паулеску работает над докторской диссертацией одновременно с изучением медицины в университете. Когда он готовил свою диссертацию в лаборатории Сорбонны, профессор Дастре поручил ему изучение некоторых неясных проблем физиологии и среди них исследования, направленные на выделение антидиабетического принципа работы поджелудочной железы. В течение трёх лет он ориентировал свою деятельность в этом направлении. В 1900 году Паулеску был назначен адъюнкт-профессором физиологии на

медицинском факультете Бухареста. Именно там, на протяжении 30 лет, он будет продолжать свою карьеру. Но во Францию он так и не вернулся, хотя друзья часто звали его туда. Это потому, что он страдал хронической почечной недостаточностью, с частыми осложнениями гематурии и анемии. Между кризисами он продолжает свою работу, но вынужден избегать частых поездок. Такая изоляция привела к тому, что о нём постепенно стали забывать. Однако, он продолжает активно работать и всё больше внимание уделяет железам внутренней секреции: гипофиза, щитовидной железы, надпочечников. Здесь мы должны напомнить, что Паулеску был замечательным экспериментатором, и что его работа по методике вмешательств на гипофизе будет продолжена позднее Кушингом.

После нескольких лет плодотворного труда в 1916 г. Паулеску опубликовал результаты своих серьёзных опытов на поджелудочной железе. Фактически он ввёл приготовленный им водный экстракт собаке, у которой развился диабет в результате панкреатэктомии. Симптомы диабета были временно приостановлены. Первая мировая война помешала ему обнародовать свою работу, Румыния была тогда оккупирована немецкой армией под командованием маршала фон Макензена, и только небольшая часть территории оставалась свободной, где румынской и французской армиями командовал французский генерал Бертело.

Ещё в 1920 году во втором томе «Traite de Physiologie Medicale» Паулеску включил результаты наблюдений над экстрактом поджелудочной железы и его влиянием на собак с диабетом. В 1921 году он представил парижскому Societe de Biologie de Paris 4 заметки на ту же тему. Первый касается влияния экстракта поджелудочной железы у животных с диабетом на гликемию, глюкозурию, кетонурию и мочевину в крови и моче. Второй касается временного интервала между этой инъекцией и началом её действия. Третий объясняет, как приготовить экстракт, названный им ПАНКРЕИН. В четвёртом показано действие этого экстракта на животных, не страдающих диабетом.

Эти результаты он свёл воедино в фундаментальной статье под названием «Исследование роли поджелудочной железы в ассимиляции питательных веществ», отправленая 22 июня 1921 г. в Международный архив физиологии, изданный одновременно в Льеже и Париже. Добавим, что 10 апреля 1922 г. он получил от Министерства промышленности и торговли Румынии патент на изобретение № 6254 под названием «Панкреин и способ его получения». С этого момента можно было начать экстракцию продукта и его использование в организме человека. Более того, это произошло потому, что именно благодаря работ Паулеску, как мы увидим, вся канадская свита войдет в

историю, но очень любопытным образом и неожиданным обходным путём, о котором сейчас следует рассказать в деталях.

Именно здесь и начинается канадская сага. Фредерик Г. Бантинг, родившийся 14 ноября 1891 года на небольшой канадской ферме, пятый ребенок Уильяма и Маргарет Бантинг, здоровый парень-трудяга, но не очень способный к учёбе. Служит в канадской армии, врачом на фронте, где был ранен в Камбре. В 1920 году, в возрасте 29 лет, он готовился стать хирургом-ортопедом. По совету доктора Старра, живущего в Лондоне, маленьком городке в Онтарио, он 1 июля 1920 года устраивается хирургом. Но в течение июля он не принимал больных, кроме одного алкоголика, который пришёл к нему и попросил рецепт на небольшое количество спирта, которое можно было получить только по рецепту врача. Зарабатывает в этом месяце от 1 до 4 долларов. Он был одинок, потому что родители не были в состоянии ему помочь. Чтобы как-то обеспечить себя он стал заниматься ремонтом машин и, чтобы как-то свести концы с концами, пытается отремонтировать гараж и старый Форд, купленный с пятой руки.

В октябре 1920 года, чтобы выжить, он нашёл должность помощника анатома по совместимости, где ему платили 2 доллара в час. В течение октября ему поручили подготовить для студентов этой маленькой медицинской школы в Лондоне презентацию о метаболизме сахаров. У него не было абсолютно никакого представления или понятия по этому вопросу. Вечером 30 октября он прочитал статью автора по имени Бэррон о литиазе поджелудочной железы, вызывающий её атрофию. Внезапно у него появляется идея и пишет в небольшой блокнот следующую фразу: «перевязать выводные протоки поджелудочной железы, оставить собаку в живых до тех пор, пока не будет наблюдаться дегенерация ацинусов, оставить нетронутыми островки Лангерганса и попытаться изолировать внутреннюю секрецию, что позволит лечить глюкозурию». Всё это он рассказал Старру на следующий день. Старр, зная Маклеода, профессора физиологии в Торонто, посылает ему своего протеже, чтобы тот объяснил свою идею, довольно интересную. Бантинг встречается с Маклеодом 2 ноября 1920 года. Маклеод — настоящий джентльмен, известный профессор физиологии, сразу заметил в этом предложении плохо составленный проект. Однако, поскольку эта мысль витала в воздухе, после размышления Маклеод сказал себе, что в принципе, поскольку все занимаются этим вопросом, возможно, небезынтересно также провести эксперимент в этом направлении. Наконец, он предлагает Бантингу, молодому безработному медику, проект, который, по его мнению, он сможет реализовать в этот период каникул, в его отсутствие – он должен был провести несколько месяцев в Европе. Нужен был помошник ассистент и он выбирает его чисто случайно

между двумя студентами – имя второго Чарльз Бест и представляет заброшенное помещение для эксперимента над собаками по удалению поджелудочной железы. Это был план Маклеода к подготовке к более сложному эксперименту, и он намеревался возобновить его в октябре по возвращении из Европы с помощью Коллипа, профессора Университета Альберты, к которому он приехал и погостил у него дома. Все это обретает в сознании Маклеода определёный проект.

16 мая Бест сдаёт выпускные экзамены и 17 мая приступает к работе по ремонту заброшенного помещения, а Бантинг оборудовал лабораторию своими хирургическими инструментами. Другие материалы были взяты напрокат, и 18 мая предпринята первая панкреатэктомия в присутствии Маклеода на коричневом спаниеле (№ 385). Вмешательство было запланировано в два этапа. Первый этап проходит достаточно хорошо. Он длился 80 минут. Второй, который заключался в удалении всей поджелудочной железы, представлял огромные трудности в отношении перевязки сосудов, настолько, что первая собака умерла сразу после этого вмешательства. Та же процедура проводится с новой собакой под номером 386; и она умерла в субботу 21 мая. Таким образом, четырём собакам делают операцию по методике, которую Минковский и Паулеску прекрасно реализовали, но которую Бантинг не смог освоить. Поэтому неудивительно, что эти попытки привели к четырём последовательным смертельным случаям. Кровотечения и инфекции также сопровождают эти опыты. Собак больше не стало и необходимо искать их тайно на улицах Торонто. В течение двух месяцев испытания продолжались в произвольном порядке, без протокола, без надлежащего учёта, со значительным числом собак, принесённых в жертву. Однако техника постепенно улучшилась настолько, что некоторые собаки прожили по несколько дней, и, по крайней мере, одна из них была еще жива, когда 30 августа 1921 года пришло письмо от Маклеода. Он находился в Шотландии, после путешествия летом по Европе и, конечно же был знаком с публикациями, в частности Паулеску, поскольку, кроме того, она будет процитирована в первой статье, опубликованная несколькими месяцами позже. Поэтому рекомендует Бантингу изменить свой рабочий протокол.

С того момента, как впервые собака выживает достаточно долго, вводится экстракт после чего, сахар в крови снижается незначительно. К сожалению, собака почти сразу умирает от гипертермии. Второй тест фиксирует небольшое снижение уровня сахара в крови, но на следующий день собака, так же как и первая, умирает. Третья попытка была более удачная. 21 сентября 1921 года Маклеод вернулся из Шотландии. Он берёт дело в свои руки, обсуждает новый протокол, что позволяет несколько лучше провести эксперименты без ощутимых

осложнений,что позволяет получить определённое количество положительных результатов, достаточно, чтобы представить их небольшой группе врачей в Торонто. После недолгих споров между Бантингом, у которого был очень сложный характер, и Маклеодом, 10 ноября состоялась презентация, а после обсуждения, было решено лучше разобраться в проблеме, постараться сохранить собак в живых надолго и особенно, чтобы заручиться помощью Коллипа, только что прибывший в Торонто.

Коллип профессионал в этом деле и знает, как работать и как готовить активные экстракты поджелудочной железы. Сотрудничество Бантинга и Коллипа будет непростым. С одной стороны, неряшливый человек, стремящийся продвинуть свою идею, но не умеющий работать (почти дилетант в этих вопросах), а с другой – непревзойдённый техник, Коллип, который улавливает интерес к этой работе, несмотря на бесперспективное начало. Маклеод также понял, тема интересная, так как он прочитал статью Паулеску и думает провести испытания на людях. Предварительное сообщение запланировано на 30 декабря 1921 г., в пятницу днем в Нью-Хейвене, где проходит собрание физиологов.

Маклеод просит Бантинга лично представить этот проект,но к сожалению, это представляло большие трудности для последнего и Маклеод выручает его при ответе на вопросы и на критику. Однако в Нью-Хейвене доктор Клоуз, работающий в Lilly, заинтересован в этом сообщении и предлагает свою помощь в извлечении продукта, который действительно кажется всё более и более эффективным и не менее перспективным.

В январе 1922 г. продолжились испытания на собаках экстракта, приготовленного Коллипом. Всё более взволнованный и нервный, Бантинг подталкивает Маклеода и Коллипа к экспериментам с людьми. Имелся волонтёр в лице юного Леонарда Томсона, 14 лет. Но тут вмешивается любопытный эпизод. Бантинг злится на Коллипа. Он очень хочет приготовить свой собственный экстракт вместе с Бестом и ввести его этому маленькому мальчику, умирающий от диабетической комы. Инъекцию ввели во второй половине дня 11 января 1922 года. Ее делает Джеффри, отвечающий за лабораторию. Вводят 15 мл экстракта — по 7,5 мл в каждую ягодицу. Результаты до и после инъекции следующие. Сахар в крови падает с 4,4 г/л до 3,4 г/л. Но глюкозурия, составлявшая 330 г/24 часа (91 г/л в 3,1 л) до этого, составила 340 г/24 ч (84 г/л в 4,06 л) на следующий день. Кетонурия не изменена. Клинический эффект не наблюдается. Единственное, что отмечается, это абсцесс из-за примесей экстракта, в место ,одной из двух инъекций. Поэтому очевидно, что эта первая инъекция не принесла никакого улучшения. Столкнувшись с неудачей, решено приостанавить опыты с экстрактом Бантинга. За это время Коллип приготовил другой экстракт

поджелудочной железы, введённый через два дня и в последующие 11 дней, в течение которых глюкозурия практически снизится до 0. Таким образом, очевидно, что плохо очищенный экстракт Бантинга был неэффективен, а экстракт Коллипа был вполне удовлетворительным. Можно отметить в этой связи неточность мышления Бантинга, довольствовавшегося тем, что свои описания он связывал с размышлениями, а не с фактами.

Таким образом, в речи при вручении Нобелевской премии Бантинг дословно сказал, что «в результате инъекции его экстракта уровень сахара в крови падает и что сахар исчезает из мочи». Вот примерно так развивались события.

С этого момента невзирая ни на что работа продолжается в ускоренном темпе. В Журнале лабораторной и клинической медицины появляется статья, подписанная Бантингом и Бестом 22 февраля 1922 г., статья с неточными выводами, с грубыми ошибками и несоответствий между таблицами и текстом. В любом случае, что очень интересно в этой статье, так это то, что Бантинг и Бест цитируют Паулеску в библиографии, но в искажённом виде д. Однако благодаря эффективности экстракта, подготовленный Коллипом, ситуация не только с Леонардом Томсоном, но и с Элизабет Хьюз, дочерью известного американца, а затем и Джима Хейвенса, если назвать только самых популярных пациентов, ситуация улучшилась.

Научное сообщество стало интересоваться этим вопросом. Лаборатория Lilly предоставляет свои технические возможности. Реклама делается, в частности, в газетах (случайно и под пером Хемингуэя). Затем, после короткого периода неуверенности, в марте 1922 г., в течение которого Коллип столкнулся с определёнными трудностями при подготовке своей «микстуры», трудности быстро были преодолены и всё пошло очень быстро. Так что, 3 мая в Вашингтоне Маклеод сможет представить хорошо структурированную работу, которая вызвала, что является редкостью в анналах физиологии, восторженные овации и аплодисменты стоя на его докладе. Следует отметить для протокола, что на этом конгрессе в Вашингтоне Бантинг, втянув Беста на свою сторону, отказался приехать, рассердившись на Маклеода, полагая, что тот украдёт его работу. Затем последовало быстрое распространение первых инсулинов, Lilly's Isletine, которые пользовались всё большим успехом. Десятки тысяч диабетиков в Соединенных Штатах, Канаде, а вскоре и во всем мире получат лечение. Пациенты больше не будут умирать от диабетической комы. Это начало современной эры инсулинотерапии, открывающее в это время поле деятельности для всех последующих исследований диабета, которые привели в 1958 году к расшифровке формулы инсулина

благодаря Сэнгеру, а в 1960 году - к радиоиммуноанализам Берсона и Ялоу.

Но история не заканчивается, когда дело доходит до открытий. В то время как Паулеску бесспорно опубликовал безупречный материал на экспериментальном уровне, Коллип, со своей стороны, сумел сделать эффективный рывок. Удивительно наблюдать, как в 1923 г. в безумии первого энтузиазма Нобелевская премия по медицине, которая по логике вещей должна была быть приписана Минковскому, Паулеску и, возможно, Коллипу, наконец была присуждена Бантингу и Маклеоду. Это решение стало предметом ожесточенных споров в Канаде и во всем мире. Маклеод принял эту честь без малейшего желания, прекрасно зная работу Паулеску. В любом случае Маклеод был координатором этой серии событий, которые привели к использованию эффективного экстракта у людей. Он разделил свой приз с Коллипом, отдав последнему заслуженную дань уважения.

С другой стороны, в отношении Паулеску установился заговор молчания и, несмотря на протесты последнего, ни Бантинг, ни Бест, ни Маклеод никогда не хотели открыто признавать бесспорный приоритет его открытия. Этот обет молчания продолжался годами, несмотря на возобновившиеся протесты многих врачей, в частности Эрика Мартина из Женевы, и все усилия, предпринятые профессором Павелом из Бухареста в 1970-х годах, во время пятидесятой годовщины открытия инсулина, для реабилитации заслуг своего соотечественника.

Совершенно очевидно, что когда медицинское открытие витает в воздухе, его результаты обычно можно увидеть в одно и то же время под разными учёными, которые даже не знают друг о друге. Но несомненно, работа Паулеску, выполненая по всем канонам, была известна канадским авторам. Большая критика, которую можно принести в адрес канадцев, состоит в том, что они не упомянули или, точнее, исказили идею Паулеску. Мы можем только сожалеть о том, что Бест, который был учтивым человеком, не согласился во время пятидесятилетия инсулина, когда его попросили, хотя бы признать заслуги человека, открывшего большой путь в медицинской науке.

РЕЗЮМЕ

Когда медицинская проблема интенсивно изучается несколькими группами по всему миру, решение может быть найдено одновременно в нескольких странах. Однако это не совсем так произошло с открытием инсулина. Теперь, когда прошло 103 года, когда страсти улеглись, представляется необходимым реконструировать хронологию событий и окончательно поставить Паулеску, а также Коллипа на подобающее им место. Они сделали это задолго до тех, кому,

любопытным стечением обстоятельств, отводился приоритет этого фундаментального открытия.

Титул врача пробуждает во многих образ профессионала, который своим богатством знаний и понимания способен облегчить или даже полностью прекратить страдания, вызванные болезнью у людей.

Ни в какой другой профессии человек не может претендовать на такой широкий доступ к личной жизни пациента — его физическому телу, а также к его сокровенным страданиям, как мы. Эта степень доступа, конечно, необходима для процесса лечения и налагает на врача необходимость жить в соответствии с определёнными моральными стандартами, соизмеримыми со степенью большого доверия. Врач в этом случае подобен священнику, и именно это осознание привело к появлению различных этических кодексов в разных обществах, призваные указать ожидаемый образ жизни людей и которым доверены знания для исцеления больных.

Клятва Гиппократа гласит: «***С чистотой и святостью я пройду свою жизнь и буду заниматься своим искусством***».

В то время как Клятва индуистского врача говорит: «***Вы должны быть целомудренными и воздержанными, говорить правду, не есть мяса, заботиться о благе живых существ, посвятить себя исцелению больных, даже если ваша жизнь может потеряться в вашей работе***».

Врачи, неспособные соответствовать этим стандартам, обычно не продвигаются далеко в своей профессии, поскольку они не в состоянии оправдать доверие своих пациентов, а без этого врач ничто и никто.

В последнее время было написано немало статьей на тему морали и этики в медицинской профессии. Однако многие из них касаются другого аспекта нашей деятельности – профессиональных отношений между самими врачами. Эта профессия выросла, потому что те, кто обладал знаниями, не только передавали их последующим поколениям, но и стремились посредством исследований расширить понимание болезней.

Старшие поколения врачей делились знаниями и сотрудничали в различных исследовательских проектах. Этот открытый обмен мыслями без боязни плагиата и профессиональной зависти помог в прошлом сделать много полезных научных открытий. В настоящее время многие учёные публикуют свои открытия в статьях после большой работы в секрете, что исключает возможность обогащения их работ за счет вклада других. Все боятся, что его труд (а может быть, и слава, которая иногда сопутствует гениальным открытиям) могут быть у него украдены.

В 1923 году Нобелевская премия по физиологии и медицине была присуждена доктору Бантингу и доктору Маклеоду за открытие инсулина. Об этом сообщается в статье, опубликованной Бантингом и Бестом. Однако в этой же статье мы видим, что одна из работ, цитируемых в библиографии, принадлежала другому учёному Н. К. Паулеску, объявившему о том же открытии 7 месяцами ранее! Эта одна из четырёх работ (с подробным описанием экспериментов и результатов, приведших к открытию).

Также имеется сноска, отсылающая читателя к статье на ту же тему, опубликованной в «Арх. Междунар. Физиол.» (август 1921 г.) и в его книге «Traité de Physiologie Medicale», опубликованной в 1920 г. Данные выводы были явно искажены в статье Бантинга и Беста, а Блисс, историк медицины, приписал их неопытности молодых исследователей. Ян Мюррей, который более точен в своём отзыве, предполагает, что канадские учёные «…пришли к выводам, практически идентичным выводам румынского учённого». Он также заявляет, что «их работу можно более точно рассматривать как подтверждение выводов Паулеску». По их собственному признанию, идея их проекта была впервые задумана Бантингом в ноябре 1920 года. В том же году Паулеску изложил свои открытия в своем «Traité de

Ян Мюррей заключает, что неверное толкование Бантингом и Бестом работы Паулеску было «неприличным». И это мягко говоря. Можно склониться к более суровому взгляду, имея в виду работу Блисса, особо отметив события, связанные с «открытием» инсулина в Канаде, и тот факт, что из четырёх статей на одну и ту же тему, написанных одним и тем же автором и опубликованных последовательно в тот же номер журнала вместе со сносками, относящимися к другим работам на ту же тему, «трудолюбивые» канадцы выбрали только одну. В их ошибке Бест отчасти извиняется в письме к проф. Павелу плохим знанием французского языка.

Другой ошибкой является небрежность со стороны канадской группы к другим подобным публикациям, которые явно показывали, что другой уже достиг цели, к которой они стремились. Поэтому присуждение

Нобелевской премии было отмечено группой из Торонто в атмосфере «скромности», без излишней помпы, чтобы не привлечь внимание к настоящему первооткрывателю инсулина. Сообщается, что до присуждения премии, Паулеску писал членам канадской команды, включив копии всех своих документов, а после присуждения он обратился к Нобелевскому фонду и комитету Французской Медицинской Академии, но не получил ответа ни от тех, ни от других.

Клятва врача (Женевская декларация) включает следующее: «**Я буду заниматься своей профессией с совестью и достоинством... Мои коллеги будут моими братьями**». Признание того, что Паулеску на самом деле достиг цели открытия инсулина раньше канадской команды, не отняло бы у них Нобелевскую премию (поскольку она не может быть отнята после присуждения, даже если будет доказана нечестная игра), но могло бы поднять их в глазах мира как людей достоинства и истины, и Паулеску не счёл бы нужным сделать такое грустное замечание:

«Я думал до этого, что учёный может работать в полной безопасности, поскольку я был убеждён, что опубликованные данные это аргумент беспорный. Сегодня я вынужден осознать, что совершенно заблуждался в этом отношении. Но я тем более считаю невозможным поддерживать другой порок, еще более грешный, которым является воровство чужого научного труда. Будет катастрофой, если эта нечестная практика распространится в Науке, которая должна оставаться чистой и незапятнанной... как Истина, за которую Она выступает.

Поэтому я настаиваю и требую, чтобы для расследования научных фальсификаций был создан беспристрастный международный трибунал, аналогичный тому, который существует для расследования литературных фальсификаций».

Клятва врача, в частности, гласит: «***Всеми силами буду поддерживать честь и благородные традиции врачебной профессии***».

По нашему мнению, это включает в себя и признание с исправлением серьёзных ошибок в истории медицины

Санкт-Петербургский государственный университет

А.Е. Коровин, В.И.Михайлов, М.А. Нахмансон, Ю.И. Строев, В.И. Утехин, Л.П. Чурилов

ЧАСТЬ ВОСЬМАЯ
СЕРЕБРЯНЫЙ ВЕК РУССКОЙ ДИАБЕТОЛОГИИ: Л.В. СОБОЛЕВ, ЕГО ПРЕДШЕСТВЕННИКИ И ПОСЛЕДОВАТЕЛИ

Глава 31.

Что такое «Серебряный век»

Введение

В конце XIX – начале XX века русская цивилизация вступила в фазу акматического развития, известную в истории как «Серебряный век». С точки зрения культурологии, этот период определяется как археомодерн, когда российское общество реформировалось и осовременивалось, сохраняя многие культурные архетипы из дореформенного прошлого. Это было время стремительного прогресса и авангардных инноваций в России, и не только в отечественном искусстве, с которым зачастую в первую очередь связывают понятие «Серебряный век» (ввиду всемирной славы корифеев русской музыки, балета, классиков и новаторов мировой живописи, театра и литературы), но также в науке и технике [1].

Серебряный век принёс всемирную известность многим русским ученым и инженерам, начиная от лауреатов Нобелевской премии по физиологии и медицине Ивана Петровича Павлова (1849–1936) и Ильи Ильича Мечникова (1845–1916), через плеяду отечественных изобретателей, именно в эти годы давших миру электролампу накаливания (А.Н. Лодыгин, 1872), электросварку (Н.Н. Бернадос, 1881), гусеничный трактор (Ф.А. Блинов, 1888), солнечную батарею (А.Г. Столетов, 1888), крекинг нефти (В.Г. Шухов, 1891), радио (А.С. Попов, 1895), полярный ледокол (С.О. Макаров, 1898), телевидение (Б.Л. Розинг и В.К. Зворыкин, 1907-1911), летательные аппараты (А.Ф. Можайский, 1885; И.И. Сикорский, 1911-1914), ранцевый парашют (Г.Е. Котельников, 1911), пенный огнетушитель (А.Г. Лаврентьев, 1904), электромобиль (И.В. Романов, 1899), цветную фотографию (С.М. Прокудин-Горский, 1902), хроматографию (М.С. Цвет, 1903) и другие инновации, доныне формирующие стереотипы жизни людей.

Это были не только этнические русские, но и представители многих народов многонациональной русской цивилизации. Пассионарный перегрев той эпохи привёл к трём русским революциям. Наконец, Первая мировая и Гражданская война в России перенаправили этот подъём отечественной мысли, сокрушили Российскую империю и породили Советскую республику. Для многих творческих интеллектуалов эти события стали фатальными или направили их энергию на выживание, поэтому после очень яркого и раннего дебюта в творчестве следы многих из них позже были потеряны в истории, и иногда Запад знает только их фамилии, если вообще их помнит. В то же время, за ними – всемирный приоритет во многих сферах, в том числе в медицине [1]. Данная часть книги

направлена на то, чтобы восполнить пробелы и восстановить историческую справедливость, в частности, в области диабетологии, в которую отечественные авторы внесли крупный вклад на раннем этапе её развития.

Как учились и в каких условиях работали русские врачи

Большевистская историография и писания русофобов всех времён формировали и формируют у читателя ложный образ России начала XX века, как тюрьмы народов и тёмной деспотии, что не соответствует исторической правде.

Значительный научный и технический прогресс, а также уникальное культурно-гуманитарное наследие, созданные народом России в этот относительно короткий период, были, прежде всего, результатом успешных реформ в области образования, здравоохранения и местного самоуправления в России, проведенных после 1861 г. Рассмотрим, где и как учились российские врачи в начале прошлого века.

В стране функционировали к 1913 г. 11 Императорских университетов, старейшее высшее медицинское учебное заведение страны – Императорская Военно-медицинская академия (ИВМА) и первый в Европе Женский медицинский институт, открытый под патронажем семьи Нобелей в Санкт-Петербурге. При этом старейший в стране Санкт-Петербургский университет (основанный в 1724 г.) к этому моменту стал крупнейшим классическим университетом Европы, а авторитет ИВМА как одного из мировых лидеров в области медицинского образования был столь велик, что Альфред Нобель (проведший в Петербурге свои отрочество и юность и учившийся химии у профессора этой академии Н.Н. Зинина, который во многом определил научное мировоззрение юноши) рассматривал возможность наделить правом присуждать премии своего имени по физиологии и медицине, наряду с Каролинским институтом в Швеции, именно Конференцию (то есть Ученый совет) ИВМА Санкт-Петербурга. Кстати, научно-медицинская библиотека ИВМА на тот момент была и долго оставалась крупнейшим в мире хранилищем информации по медицине [2].

Число студентов в стране за первые 40 лет реформ (1861-1900) возросло в 3,6 раза, причем более 45% из них изучали медицину [3].

Чтобы поступить в университет без экзаменов, россиянину надо было закончить классическую гимназию. Русские классические гимназии, в особенности — периода их расцвета, после реформ

гимназического образования 1871 г., обеспечивали очень высокий уровень, широту и фундаментальность подготовки. Подсчитано, что в разные годы и в разных странах более 40 учёных, учившихся в этих гимназиях, стали Нобелевскими лауреатами. Диплом русской гимназии (как и русский университетский диплом) действовали в Германии и многих других странах автоматически. Если абитуриент заканчивал доуниверситетское заведение другого типа – то сдавал вступительные экзамены за гимназический курс наук и латинского языка [4]. Всякий выпускник медицинского факультета любого императорского университета или Военно-медицинской академии, закончивший полный курс с отличием, имел право на двухлетнюю стажировку за границей *за государственный счет*, с обязательным выполнением и публикацией научной работы. Поэтому для многих молодых российских врачей (не только для единиц, выигравших грант!) работа и последипломное обучение в лучших университетах и клиниках Германии и Франции были правилом. Если же выпускник не был отличником – и тогда он имел полное право на такую стажировку за собственные деньги (даже действующим военным врачам это не возбранялось в период отпусков). Для этого не было ни паспортно-визовых, ни санкционных, ни, наконец, экономических препятствий – так как подавляющее большинство врачей были состоятельными людьми. Не было и никаких языковых проблем. В Российской империи 1913 г. из 161 миллиона подданных около 19% принадлежали к европейским этносам католического и лютеранского вероисповедания [5]. В обеспеченных русских семьях с детства будущие врачи воспитывались при участии немца-гувернёра или французской бонны, должность гувернантки в русской семье была столь привлекательна, что такие британские девушки как будущая писательница, дочь основоположника математической логики Этель-Лилиан Буль-Войнич (1864-1960), начинали трудовой путь вдали от родины именно с неё, подобно тому, как сейчас юные филиппинки едут работать бэби-ситтерами в Гонконг и Эр-Рияд [6]. Совершенства в языках будущие врачи достигали в классической гимназии и в путешествиях – годовое жалование начинающей учительницы столичной гимназии было в 14 раз выше стоимости тура по Германии, у штатного университетского преподавателя оно было еще примерно в 3,5 раза больше, поэтому образованные люди, практически без исключения, много путешествовали не только по работе, но и для отдыха [7-8].

Такая щедрость государства по отношению к медицинским и научно-преподавательским кадрам и абсолютная международная открытость России с широчайшими контактами отечественных и зарубежных медиков давали свои плоды: за первые 8 лет присуждения

Нобелевских премий по медицине русские получили эту награду дважды при 58 номинациях на нее! [9].

Теперь посмотрим на то, где и как российские врачи практиковали.

Земская система (самоуправление выборных по сословным куриям депутатов – «гласных») щедро финансировала здравоохранение: на цели медицины уходило в первое десятилетие XX века 26-29% расходов земств, а в самых «щедрых» регионах (Пензенской и Тамбовской губерниях, Ливенском уезде) – до 40% (общероссийский рекорд – 54%) [10]. Таких показателей сейчас нет ни в России, ни в США, ни в Евросоюзе. Царь не забирал централизованно в казну местный налог на недвижимость, последний оставался в ведении земств. А общественность, представленная в земствах, и, прежде всего – в земствах уездных, где было много гласных из простого народа, очень хорошо понимала, на что необходимо в первую очередь тратить деньги. И эта общественность располагала реальной властью направить на развитие медицины огромные, даже и по нынешним временам, суммы, делая это щедрее, чем любой высокоучёный бюрократ, проявляя, поистине, народную мудрость.

В 1912 г. только земства всех регионов и городов России совокупно выделили на здравоохранение сумму в 64,8 млн золотых царских рублей (эквивалентную более чем 92,5 миллиарда современных российских рублей), которая была бы на тот период достаточна для прокладки заново одноколейной железной дороги от Санкт-Петербурга до Иркутска с полным обустройством [11-12].

Как следствие, жалованье земского врача в России было выше средних доходов частнопрактикующих врачей Берлина и Вены. Поэтому не было проблемы оттока медицинских кадров из страны, наоборот – существовала миграция врачебных кадров из Европы в Россию [12-13]. Средний по квалификации российский рабочий получал тогда около 300 рублей в год, земский врач – порядка 1350 рублей в год. В пересчёте по курсу к золоту жалованье среднего земского врача в 1912 г. соответствует современной зарплате врача в 386 500 рублей *в месяц* при самых низких среди развитых стран налогах [12-14]. Вполне понятно, что загонять врачей в первичное звено здравоохранения не приходилось – напротив, на вакансии земского доктора повсюду был высокий конкурс, во многих регионах он составлял десятки претендентов на место! [2, 11] Что же до пациентов, в земской системе для крестьян к 1903 г. бесплатны стали не только медицинская помощь, но и лекарства, а в городских уездных больницах плату брали только с обитателей других уездов, причём небольшую. К тому же, земская система управления медициной не была бюрократизирована, напротив, она самоуправлялась специалистами. В

стране не было централизованного министерства здравоохранения, а земские врачи выбирали делегатов на регулярные (раз в 2 года) и чрезвычайные (при эпидемиях) Пироговские съезды, которые обсуждали ситуацию и принимали коллегиальные рекомендации, обязательные к исполнению на местах (после их утверждения Медицинским советом Министерства внутренних дел, что, впрочем, ввиду левых, социально ориентированных предпочтений большинства врачей происходило далеко не со всеми такими коллегиальными решениями) [10-12].

Бурно шло строительство больниц, в особенности – уездных участковых и фельдшерских пунктов на селе. От катастрофических показателей народного здоровья, которые существовали в стране к середине XIX века, когда качественная медицинская помощь была доступна только обеспеченной части жителей столиц и военнослужащим, за полвека был пройден огромный путь прогресса, со значительным снижением смертности и заболеваемости, улучшением демографических показателей, созданием лучшей в мире (по оценке экспертов Гигиенической выставки 1911 г. в Дрездене и Лиги Наций 1934 г.) системы социальной медицины. В самой большой стране мира на территориях, где были земства, ни один подданный не жил на расстоянии далее 17 верст от профессионального земского медика. В 14 раз за 40 лет выросли расходы на здравоохранение на душу населения, чего в Новое и Новейшее время не бывало никогда и ни в одной стране [10-11]. В современной России, где количество больниц и фельдшерско-акушерских пунктов сокращается, как и доступность медицинской помощи, мы наблюдаем обратное, и тенденция ведёт нас к уровню ниже 1913 г.! [15].

В таких условиях талантливый и добросовестный врач в имперской России имел возможность и даже был обязан сочетать лечебную и профилактическую деятельность с санитарно-статистическими, демографическими и иными научными исследованиями, с творчеством. Многие земские врачи (В.О. Португалов, Н.А. Черногубов, И.И. Моллесон, И.В. Давыдовский, В.Ф. Войно-Ясенецкий, В.П. Образцов, В.П. Сербский и др.) – оставили яркий след в медицинской науке и совершили научные открытия, другие же –М.А. Булгаков, В.В. Вересаев (Смидович), А.П. Чехов – стали всемирно известными писателями, причем они художественно осмыслили и отразили в своих произведениях и труд земских медиков

Итак, вкладывая серьёзные средства в образование, науку и здравоохранение и обеспечив открытость профессиональных международных контактов медиков, профессиональное самоуправление медицины и в высшей степени конкурентоспособные условия оплаты

труда врачей и ученых, имперская Россия создала среду, в которой прогресс научной медицины шёл опережающими темпами.

Типичными для своего времени были и судьбы крупнейших российских исследователей сахарного диабета, о которых мы хотим рассказать.

Глава 32.

Леонид Васильевич Соболев: неоцененный гений

Леонид Васильевич Соболев (1879-1919/21?) несомненно был дитя Серебряного века и был гением. Но, как некоторые талантливые люди, озаренные искрой Божьей, был он человеком скромным и замкнутым; возможно, причиной последнего стала тяжелая хроническая болезнь, случившаяся с ним в молодые годы. Мы знаем о Л.В. Соболеве немногое – странным образом он почти выпал из плеяды великих русских ученых, воспетых советскими историками, о нём не создано книг и кинофильмов, в честь него не названы ни университеты, ни проспекты. Немного сведений о Л.В. Соболеве и в Интернете, а писавших о нём авторов можно перечесть по пальцам.

Но этот русский патолог совершил важнейшее открытие – экспериментально доказал, что именно островки Лангерганса в поджелудочной железе секретируют некий гуморальный регулятор, «фактор X», дефицит которого и повинен в сахарном диабете. Этот загадочный островковый фактор впоследствии получит несколько названий: в 1909 г. француз Жан де Мейер предложит именовать инсулином, гений румынской патофизиологии Николае Паулеску запатентует как «панкреин», северо-американские учёные, выделявшие его, станут именовать «айлетином» [16].

Русский учёный не только экспериментально показал его источник, но и разработал методику, пригодную для выделения этого гормона и применённую впоследствии: самопереваривание экзокринной части поджелудочной железы у детёнышей животных, у которых островки Лангерганса относительно более крупны и устойчивы к её пищеварительным ферментам.

Л.В. Соболев родился 27 февраля 1876 г. в российской глубинке, в старинном, маленьком городке Трубчевске, основанном в 975 г., на реке Десне.

В городе (рис. 1) тогда проживало около 6500 жителей. В эти же годы в хоре трубчевского Никольского храма пела бедная крестьянская девочка Настя Вяльцева, впоследствии звезда русского вокала, любимейшая эстрадная певица эпохи Серебряного века – Анастасия

Дмитриевна Вяльцева (1871-1913). Люди русской провинции тянулись к культуре и науке и ехали в столицу учиться.



Рис. 1. Трубчевск в годы детства и юности Л.А. Соболева [17].

Fig. 1. Trubcevsk în anii copilăriei și adolescenței lui L.A. Sobolev [17].

Fig. 1. Trubcevsk during the years of childhood and adolescence of L.A. Sobolev [17].

Мать Лёни Соболева умерла вскоре после родов [18]. Отец – Василий Николаевич Соболев с 1875 (?) по 1889 гг. служил помощником исправника (зам. начальника полиции) в уездном полицейском управлении города, затем в 1890-1901 гг. был исправником в Малоархангельском уезде в чине коллежского советника (пехотный полковник) [19].

Отец повторно женился, а оставшегося без матери Леонида отдали на воспитание родственникам в близлежащий городок Карачев, где он учился в Карачевской прогимназии и Новгород-Северской гимназии. Сохранилось фото тех лет, на котором – школа, куда ходил в детстве будущий великий патолог (рис. 2).

Сын офицера полиции выбрал военно-медицинскую стезю и отправился в столицу. Вся научная и преподавательская деятельность Л.В. Соболева была в дальнейшем связана с Санкт-Петербургом и ИВМА: в 1897 г. он закончил её с отличием и был оставлен адъюнктом

по кафедре патологической анатомии, в 1901 г. здесь же защитил докторскую диссертацию, в 1904 г. получил должность прозектора, а затем – приват–доцента по той же кафедре. Он преподавал в академии до 1912 года и публиковался до 1914 г., всего опубликовав более 25 научных трудов, из них 12 по панкреатической тематике, но, кажется, не пытался извлечь из своего фундаментального открытия какую–либо практическую пользу – например, выделить инсулин намного раньше, чем это сделали Н. Паулеску, Ф.Г. Бантинг и Ч. Бест. Может быть, оттого, что был он по специальности патоморфологом, а не фармакологом или биохимиком. Не исключена и иная причина: Леонид Васильевич смолоду страдал неизлечимой аутоиммунной болезнью ЦНС – рассеянным склерозом, и в 1912 г. вышел из-за этого в отставку, не в силах более исполнять свою должность.



Рис. 2. Школа в Карачеве, где учился Л.В. Соболев [20]

Fig. 2. Gimnaziul din Karachev, unde a învățat L.V. Sobolev [20]

Fig. 2. Gymnasium in Karachev, where L.V. studied. Sobolev [20]

В 1919 г. (по другим данным — 16 марта 1921 г.), в годы разрухи и голода в Петрограде, Л.В. Соболев скончался в клинике нервных болезней ВМедА на сорок третьем или сорок шестом году жизни [21-

В архиве ВМедА им. С.М. Кирова о нём практически не сохранилось сведений, только несколько фотографий и его публикации. О приоритете Л.В. Соболева в вопросах диабетологии его соотечественникам удивительным образом напомнил как раз не отечественный, а немецкий учёный – фармаколог и эндокринолог Пауль

Тренделенбург (1884-1931), подчеркнувший его заслуги в своей монографии 1929 г. о гормонах, переведённой в СССР пять лет спустя [23]. Большая часть публикаций 1926–1950 гг. о Л.В. Соболеве принадлежит крупному московскому эндокринологу и фармакологу, историку медицины профессору Дмитрию Михайловичу Российскому (1887–1955). Ещё в 1926 г. этот учёный издал скрупулёзный «Систематический указатель русской литературы по эндокринологии и органотерапии с 1860 до 1926 гг.» [24], куда включил работы Л.В. Соболева. В том же году в изданном за свой счет очерке истории отечественной эндокринологии Д.М. Российский писал: «*На основании работы Л.В.Соболева можно сказать, что честь открытия инсулина должна быть приписана и русскому учёному Л.В.Соболеву, работа которого дала основные данные для дальнейшей разработки этого вопроса и выводы которого, спустя четверть века, так блестяще подтвердились дальнейшими исследованиями Бантинга и Беста*» [25]. Заботами Д.М. Российского диссертация Л.В. Соболева была переиздана в 1950 году [26]. Д.М. Российский также сопроводил её предисловием [27], в котором оценено значение работ Л.В. Соболева следующим образом: «*Среди многочисленных и ценных научных исследований наших ученых по изучению роли и функции поджелудочной железы мы должны всегда помнить огромные заслуги нашего выдающегося соотечественника – Леонида Васильевича Соболева, установившего за нашей родиной приоритет в открытии инсулина и давшего основные установки для понимания сущности и правильного лечения такого тяжёлого заболевания, каким является сахарный диабет*». Краткие сведения о Л.В. Соболеве (одна страница) сообщаются в [28] и в статье его яркого последователя (см. ниже) академика В.Г. Баранова (1900–1988) [29]. Профессор Л.С. Салямон (1917–2009) рассматривает историю «почти открытия» инсулина Л.В. Соболевым в контексте психологии коллективной научной деятельности и её общественного отзвука, как пример великого, но невостребованного достижения российской науки [30]. Другие публикации о нём основываются на цитировании вышеназванных [18,

В капитальной книге профессора В.Н.Цыгана [34], основная часть которой посвящена трудам другого русского пионера диабетологии А.И. Яроцкого (см. ниже), также кратко упоминается Л.В. Соболев как последователь А.И. Яроцкого.

В приложении к оригинальному изданию диссертации Л.В. Соболева дана справка об авторе «Curriculum vitae», как это принято в русской академической традиции при защите квалификационных работ. Приводим этот ценный первоисточник полностью [35]:

Леонид Васильевич Соболев, сын чиновника, православного

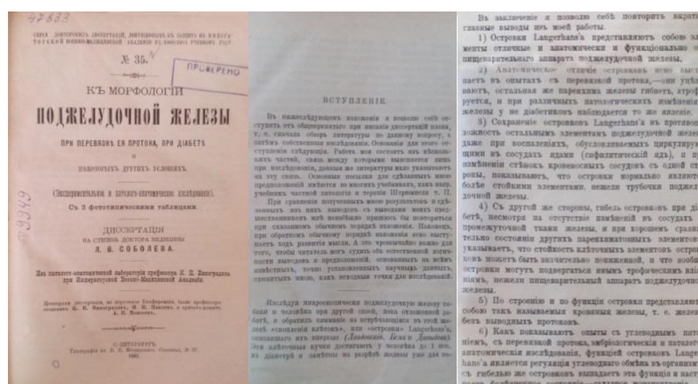
вероисповедания, родился в Трубчевске Орловской губернии в 1876 г. Среднее образование получил сначала в Карачевской (Орловской губернии) прогимназии, а затем в Новгород–Северской (Черниговской губернии) гимназии, курс которой окончил в 1893 г. В том же году поступил на I курс Императорской военно–медицинской академии. С 1896 г. занимался нормальной гистологией и главным образом патологической анатомией под руководством профессора К.Н. Виноградова. В 1897 г. за представление конференции академии сочинения: «К вопросу о ретенционных слизистых кистах толстых кишок» удостоен премии имени профессора, д. ст. сов. Т. Иллинского. В 1897 г. Соболев окончил курс академии со званием «лекаря с отличием» и по конкурсу оставлен на 3 года при академии для усовершенствования в избранной специальности – патологической анатомии. Вначале, кроме того, занимался и в клинике профессора В.Н. Сиротинина из практических соображений. Но вскоре, через 2 месяца, оставил занятия в клинике, находя такое совмещение для себя непосильным, и посвятил себя теоретической специальности. Экзамены на степень доктора медицины сдал в 1899/1900 учебном году».

Далее следует список из трёх на тот момент научных публикаций Л.В. Соболева (рис. 3), включая диссертацию, с указанием, что предварительное сообщение о ней было сделано на заседании Петербургского общества русских врачей *27 января 1900 г.,* а затем напечатано в «Еженедельнике практической медицины» N 7 за 1900 г. (подано в печать 9 октября, а опубликовано уже 28 октября) и на немецком языке в «Centralblatt fűr allgemeine Pathologie und pathol. Anatomie», 1900, N 6–7. Дата *27 января 1900 г.* очень важна. Она фиксирует приоритет русского патолога. Впрочем, великие мысли носятся в воздухе. Американский патоморфолог Юджин Линдсей Опи (1873-1971) указал на закономерное присутствие гиалиноза островков Лангерганса как причину сахарного диабета у человека всего годом *позже*, 15 января 1901 г. [36].

Получив степень доктора медицины, Л.В. Соболев, как окончивший с отличием (см. выше), был послан в двухлетнюю зарубежную командировку, в чём ему содействовал Иван Петрович Павлов (1849–1936), считавший его своим учеником. Процитируем мнение И.П. Павлова, одного из официальных оппонентов диссертации молодого патолога, о Л.В. Соболеве (по предисловию [27]): «*...беседуя с Соболевым по поводу его работы я был поражён массой мыслей и глубокой вдумчивостью в затронутых им вопросах... Соболев производит на меня впечатление выдающейся личности*». Такой отзыв великого физиолога, первого русского нобелиата дорогого стоит! Молодой учёный стажировался в Германии. Кажется несомненным, что Л.В. Соболев хорошо владел немецким языком, так как его статьи,

начиная с 1900 года, регулярно публикуются в медицинских журналах Германии, включая такое престижное издание, как «Вирховский Архив» («Archiv fur pathologische Anatomie, Physiologie und fur klinische Medizin» , выходящий поныне как «Virchows Archive»). К сожалению, именно в годы зарубежной командировки у Леонида Васильевича проявились симптомы расеянного склероза. Вернувшись на родину в марте 1903 г., молодой учёный, как говорилось выше, был вскоре назначен прозектором кафедры патологической анатомии ИВМА, а затем приват–доцентом (должность эта не давала звания доцента, штатного статуса и полного жалования).

Обратимся теперь к обессмертившему его труду, диссертации, которую он защитил в 1901 г., в возрасте 25 лет [26, 35]. Она называлась так: «*К морфологии поджелудочной железы при перевязке её протока, при диабете и некоторых других условиях*» и, по сути, была не чисто патоморфологическим и основанным лишь на аутопсийном материале, а одновременно и экспериментально-патофизиологическим исследованием. Данный труд лежит в основе всей современной диабетологии. Восхищает, насколько автор тщателен и логичен в своих исследованиях. Не меньшее уважение вызывают и его трудолюбие, и научная эрудиция.



№ 35.

ПРОВЕРЕНО

КЪ МОРФОЛОГІИ

ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

ПРИ ПЕРЕВЯЗКѢ ЕЯ ПРОТОКА, ПРИ ДІАБЕТѢ

и

НѢКОТОРЫХЪ ДРУГИХЪ УСЛОВІЯХЪ.

Съ 2 фототипическими таблицами.

ДИССЕРТАЦІЯ

НА СТЕПЕНЬ ДОКТОРА МЕДИЦИНЫ

Л. В. СОБОЛЕВА.

С.-ПЕТЕРБУРГЪ.

ВСТУПЛЕНІЕ.

Въ нижеслѣдующемъ изложеніи я позволю себѣ отступить отъ общепринятаго при писаніи диссертацій плана, т. е. сначала обзоръ литературы по данному вопросу, а затѣмъ собственныя изслѣдованія. Основанія для этого отступленія слѣдующія. [illegible]

Въ заключеніе я позволю себѣ повторить вкратцѣ главные выводы изъ моей работы.

1) Островки Langerhans'а представляютъ собою элементы отличные и анатомически и функціонально отъ пищеварительнаго аппарата поджелудочной железы.

2) Анатомическое отличіе островковъ ясно выступаетъ въ опытахъ съ перевязкой протока,—они уцѣлѣваютъ, остальная же паренхима железы гибнетъ, атрофируется, и при различныхъ патологическихъ измѣненіяхъ железы у не діабетиковъ наблюдается то же явленіе.

3) Сохраненіе островковъ Langerhans'а въ противоположность остальнымъ элементамъ поджелудочной железы даже при воспаленіяхъ, обусловливаемыхъ циркулирующими въ сосудахъ ядами (сифилитическій ядъ), и при измѣненіи стѣнокъ кровеносныхъ сосудовъ съ одной стороны, показываютъ, что островки нормально являются болѣе стойкими элементами, нежели трубочки поджелудочной железы.

4) Съ другой же стороны, гибель островковъ при діабетѣ, несмотря на отсутствіе измѣненій въ сосудахъ и промежуточной ткани железы, и при хорошемъ сравнительно состояніи другихъ паренхиматозныхъ элементовъ, указываетъ, что стойкость клѣточныхъ элементовъ островковъ можетъ быть значительно пониженной, и что вообще островки могутъ подвергаться инымъ трофическимъ вліяніямъ, нежели пищеварительный аппаратъ поджелудочной железы.

5) По строенію и по функціи островки представляютъ собою такъ называемыя кровяныя железы, т. е. железы безъ выводныхъ протоковъ.

6) Какъ показываютъ опыты съ углеводнымъ питаніемъ, съ перевязкой протока, эмбріологическія и патолого-анатомическія изслѣдованія, функціей островковъ Langerhans'а является регуляція углеводнаго обмѣна въ организмѣ, съ гибелью же островковъ выпадаетъ эта функція и наступаетъ болѣзненное состояніе—сахарное мочеизнуреніе.

Рис. 4. Избранные страницы из оригинального издания диссертации Л.В. Соболева (фото А.Е. Коровина, архив каф. Патофизиологии ВмедА им. С.М. Кирова)

Fig. 4. Pagini selectate din ediția originală a lui L.V. Sobolev (fotografie de A.E. Korovin, Fondul Bibliotecii AMM „S.M. Kirov”)

Fig. 4. Selected pages from the original edition of L.V. Sobolev (photo by A.E. Korovin, Fund of the Fundamental Library of the AMM „S.M. Kirov”)



Рис. 3. Леонид Васильевич Соболев

Fig. 3. Leonid Vasilievici Sobolev

Работа (рис. 4) состоит из двух частей – экспериментальной (патофизиологической) части (70 страниц) и части патологоанатомической (50 страниц). В первой части Л.В. Соболев формулирует свою гипотезу (здесь и далее цитируется по [35]): *«Применяя перевязку протока поджелудочной железы, я должен был бы ожидать атрофии её пищеварительного аппарата, островки же Langerhans'a, если только они представляют собою отличные от пищеварительного аппарата и анатомически, и функционально элементы, должны уцелеть».*

Это подтвердилось экспериментально, но соответствующий вывод являлся лишь одним из полученных важных результатов; были и другие, прикладного характера.

Если взять обычную поджелудочную железу, то из её ткани трудно выделить инсулин в чистом виде, и сегодня причина для нас ясна: инсулин – это белковое соединение, которое в гомогенате разрушается пищеварительными ферментами экзокринной части железы. А результирующий экстракт обязательно содержит протеазы, включая трипсин, причем в больших количествах – ведь их производит основная масса железы. Но перевязка её выводного протока ведёт к тому, что экзокринная часть железы отмирает, а относительная доля инсулиносодержащих элементов повышается при снижении протеазной активности – и значит, из такой железы гораздо легче будет выделить необходимый гуморальный фактор. Итак, Л.В. Соболев выполнил операцию, в результате которой из атрофированной железы животного можно было извлечь «фактор X». Кстати, по-видимому, его хирургическая подготовка была на высоте. Много позже такую же операцию на собаках проводил профессиональный хирург Ф. Бантинг, стремившийся выделить «айлетин». И у него немало собак погибало [16, 37]. А у Л.В. Соболева, которого обучал технике экспериментальной хирургии И.П. Павлов, даже на более мелких животных — всё происходило удачнее. Однако хирургическая операция – «штучный» способ, неудобный для массового производства лекарства, и, понимая это, Л.В. Соболев пошёл в своих исследованиях и рекомендациях гораздо дальше. Он предложил получать инсулин из поджелудочной железы телят, поскольку у них, как у ряда других новорожденных животных, островки Лангерганса уже хорошо развиты, тогда как пищеварительные клетки, продуцирующие панкреатический сок, работают ещё не на полную мощность. Следовательно, в железе незрелого животного – например, телёнка – много инсулина и мало сока; она – неплохой естественный источник «фактора X». Л.В. Соболев констатировал, что у телят масса островков в 5 раз выше, чем в поджелудочной железе взрослого быка. Он подтвердил при сравнении

аутопсийного материала взрослых и погибшего новорожденного, что эта закономерность присутствует и у людей.

Отметим, что ИВМА обеспечивала своим курсантам-медикам отменную фундаментальную общебиологическую подготовку, в том числе – по зоологии. Диссертант, очевидно, был детально знаком и с этой наукой и с эволюционно-онтогенетическим подходом. Почему же вероятным источником лекарства были им названы именно телята? Из чисто практических соображений: сырье должно поступать в больших количествах и брать его нужно на бойне, где забивают не каких-нибудь экзотических животных, а свиней и крупный рогатый скот. При этом телят забивают гораздо чаще, чем молочных поросят, и железы у них гораздо крупнее – вот те причины, по которым в мире впоследствии первым в качестве массового лекарства появится именно говяжий инсулин. Свою гипотезу Л.В. Соболев доказал экспериментально, перевязав протоки без малого у сотни *различных* животных и исследуя, как изменились их панкреатические железы через день, два, пять и так далее, до ста и двухсот дней. Эксперименты проводились на кроликах (27 животных), собаках (14 особей), кошках (12 животных), а также быках, телятах, баранах, свиньях и даже птицах. Соболев подробно описывает методику операций и каждый опыт, сравнивает строение желез у каждого вида подопытных животных, даже указывает с благодарностью, что профессор И.П. Павлов оказал ему любезность, *лично* прооперировав трёх кроликов. На заключительном этапе проводились микроскопические исследования, полностью подтвердившие гипотезу Л.В. Соболева: «*Во всех опытах повторяется по существу одно и то же явление, а именно атрофия паренхиматозных элементов железы, за исключением островков Langerhans'a*» [35]. После этого вывода следует подробный обзор предыдущих работ, начиная с Клода Бернара (1813-1878) и Пауля Лангерганса (1847-1888); упоминаются труды И.П. Павлова, Й. фон Меринга (1849-1908) и О. Минковского (1858-1931), Г.-Э. Лягесса (1861-1927), А.И. Яроцкого и других предшественников. В этой части также описаны опыты с пересадкой части поджелудочной железы собаки под кожу живота. Л.В. Соболев пишет: «*Исследование вполне подтвердило первоначальное предположение, что островки как органы внутренней секреции в утробной и в первое время внеутробной жизни будут развиты лучше сравнительно с пищеварительным аппаратом, в котором зародыш не нуждается и который поэтому развивается лишь впоследствии*» [35].

В не менее впечатляющей по объёму и качеству проработки материала патологоанатомической части диссертации описаны аутопсийные исследования у погибших больных: 18 пациентов без сахарного диабета, со склеротическими изменениями поджелудочной

железы разной степени тяжести (например, из–за сифилиса или алкоголизма), и 16 случаев больных сахарным диабетом. Здесь нужно подчеркнуть, что Л.В. Соболев не занимался терапией и не имел дела с пациентами, а изучал аутопсийный материал. Он называет в диссертации поимённо помогавших ему в сборе материала клиницистов и патологов и приносит им благодарность. Умершие больные, от младенца до женщины 70 лет, чьи тела подвергались вскрытию, относились, как можно судить по протоколам, к простонародью – чернорабочие, крестьяне, солдаты, редко мещане, лечившиеся в различных больницах Санкт-Петербурга (Обуховская, Александровская, Петропавловская, Мариинская больница для бедных, Клинический военный госпиталь). Читая приведенные Соболевым выдержки из историй болезни, невольно задаешься вопросом, где и как лечились люди дворянского и купеческого звания – например, страдающие сахарным диабетом? Все указанные выше больницы – были заведения муниципальные или военные, для простых людей, а состоятельные пациенты лечились дома, у частных докторов, или могли отправиться за рубеж. В таких случаях, если наступал летальный исход – их тела, как правило, аутопсии не подвергались. Исследовав препараты поджелудочных желез пациентов, клинически не страдавших сахарным диабетом, Л.В. Соболев делает вывод: *элементами весьма стойкими по отношению к различным вредным влияниям, во всяком случае, гораздо более стойкими, нежели пищеварительный аппарат железы*». Но в отношении больных сахарным диабетом он отмечает патоморфологические изменения именно со стороны островкового аппарата и пишет: «*В моём распоряжении имелись поджелудочные железы от 15 случаев диабета и от одного случая остро протекавшей гликозурии*». И далее: «*При указанной болезни островки как раз являются элементом очень нестойким*» [35]. Затем следует обзор работ на тему связи сахарного диабета с островковым аппаратом и, в частности, критика воззрений великого Клода Бернара, считавшего , в духе теории нервизма, сахарный диабет результатом нарушения нервной регуляции функций печени. Это признак научной смелости автора – он находится вполне «в тренде» стремительно формировавшейся в те годы доктрины эндокринной регуляции, поколебавшей к тому времени монополию нервизма в физиологических науках [38].

К 1912 году Соболев опубликовал ещё несколько работ о патологических изменениях поджелудочной железы при сахарном диабете, о гиперплазии островковых клеток и их «струме» (инсулиноме), причем большинство этих статей вышло в медицинских журналах Германии, став достоянием мировой науки. Важность его

публикаций трудно переоценить – ведь он не только доказал антидиабетическую функцию островков Лангерганса, но и указал вполне реальный способ производства животного «фактора Х» для терапии сахарного диабета. Казалось бы, еще немного, и инсулин будет открыт в самом начале XX столетия, и тысячи жизней будут спасены... . Но этого не случилось. Это произошло лишь много позже и не в России.

Возникает вопрос: почему? Почему Леонид Соболев не приготовил первым в мире инсулин из телячьей железы – как он сам же и предлагал - и не начал продлевать жизнь диабетикам, получив за это Нобелевскую премию? Помешала болезнь? Но, несмотря на рассеянный склероз, он с успехом преподавал еще восемь лет в ИВМА и занимался научной работой еще 13 лет, до самой Первой мировой войны – это отражено в его статьях, посвящённых не только островковому аппарату, но и другим вопросам – ангиомам, малярии, мучившему его самого рассеянному склерозу, патоморфологическим методам и даже серпентологии (см. полный список трудов Л.В. Соболева в [27]).

Леонид Васильевич Соболев, как можно судить (см. рис. 6-8 ниже), был весьма авторитетным членом профессорско-преподавательского состава ИВМА. По крайней мере, есть сведения, что, когда в ИВМА развернулись исследования патоморфологии атеросклероза, то именно по инициативе доцента Л.В. Соболева внимание ученых было перенаправлено с изучения роли белков в этом процессе – на поиск небелковых диетических факторов, способствующих атеросклерозу, он же содействовал появлению в ИВМА замечательного научного дуэта двух молодых учёных – Н.Н. Аничкова и С.С. Халатова (которого лично привлёк к проекту). В 1912 - 13 гг. эти исследователи создали первую в мире экспериментальную холестериновую модель атеросклероза на кроликах, ставшей одним из крупнейших достижений мировой патофизиологии и кардиологии [39].

Скорее всего, главную роль в том, что Л.В. Соболев не развивал прикладную сторону своих исследований, сыграли другие обстоятельства.

По этому поводу можно выдвинуть три гипотезы. Предположение первое состоит в том, что, как отмечает П. Тренделенбург в [23], «*...его замечательные практические предложения по получению вещества из островкового аппарата поджелудочной железы остались незамеченными, поскольку лабораторная техника и методы химических исследований были ещё недостаточно развиты для их осуществления*». Это вполне вероятно. Как показал опыт Ф.Г. Бантинга и американских врачей в 1921–22 гг., нельзя проверить действие инсулина без регулярных анализов уровня глюкозы в крови. Для такого

определения до 1913 г., когда скандинавским химиком Иваром-Кристианом Бангом (1869-1918) был предложен микрометод, где требовались десятки миллилитров крови, а в 1920 г. анализ могли проводить по дозе 0,1 мл, то есть он стал практически рутинным [16].

Предположение второе принадлежит Л.С.Салямону [30]. Он пишет, что в конце XIX – начале XX веков в европейской диабетологии господствовала нервистская теория Клода Бернара, считавшего, что сахарный диабет – нервная болезнь, влияющая на печень и побуждающая её избыточно выбрасывать сахар в кровь. Авторитетнейший корифей экспериментальной физиологии и патофизиологии К. Бернар полагал, что поджелудочная железа вырабатывает только пищеварительный фермент, и не приписывал ей никакой иной роли в метаболизме. По мнению Л.С. Салямона, сторонниками этой теории были и начальник ИВМА, выдающийся патофизиолог профессор Виктор Васильевич Пашутин (1845-1901) и его ученики, включая профессора Константина Николаевича Виноградова (1847-1906), под руководством которого Л.В. Соболев и выполнял свою диссертационную работу. Л.С. Салямон пишет, что *интересовались, сами её исследовали и не заметили, как их ученик эту проблему решил*». И не без сарказма добавляет: «*Маловероятно, что исследование Соболева могло доставить большое удовольствие главным отечественным авторитетам, занимавшимся проблемой диабета. Соболев показал несостоятельность направления их многолетних работ. В своей диссертации он, хотя и в корректной форме, но достаточно убедительно критикует гипотезу «гениального исследователя*» *Клода Бернара и упоминает В.В. Пашутина, т.е. учителя своего учителя и начальника академии, как сторонника ошибочной концепции»* [30]. Итак, нельзя исключить, что Л.В. Соболев пал жертвой лапидарной аксиомы «начальник всегда прав». По мнению Л.С. Салямона, он не имел возможности довести своё открытие до логического конца, ибо такая возможность предполагает наличие средств – лабораторной техники, экспериментальных животных, помощников и финансирования работ. Иными словами, Л.С. Салямон считает, что неортодоксального в своих научных взглядах Л.В. Соболева «зажали» и сделали это очень прочно. Комментируя данную ситуацию, Л.С. Салямон пишет: «*Работа Л.В. Соболева на его родине прошла настолько бесследно, что его имя в отечественных изданиях, как правило, не упоминалось. Имя Л.В. Соболева стало у нас известным после появления второго тома эндокринологического руководства «Гормоны», написанного П. Тренделенбургом. Добросовестный анализ истории открытия инсулина заставил Тренделенбурга подчеркнуть, что все основные положения работы*

Ф.Г. Бантинга за 20 лет до этого были сформулированы Л.В. Соболевым» [30].

Подобные ситуации на закате нервизма, адепты которого никак не хотели «поступаться принципами», вообще говоря, не редкость в истории медицины. Вспомним хотя бы упорное многолетнее замалчивание в СССР эпохальных «Трудов Группы № 1 по изучению шока», изданных в только что освобожденной от нацистов Праге в 1945 г. группой отечественных учёных и врачей, на гигантском материале, собранном в период Великой Отечественной войны, опровергавших нейрогенную теорию шока [40]. Но думается, в случае Л.В.Соболева подобного «зажима» не происходило. Ведь самый авторитетный физиолог, корифей изучения нервной регуляции И.П. Павлов был на его стороне и открыто об этом заявлял! Да и считать В.В. Пашутина апологетом нервизма можно только если не знакомиться детально с его основным трудом, где он, в частности, уделяет много внимания альтернативным, не нейрогенным теориям, например – при рассмотрении шока [40]. К тому же, этот первый русский патофизиолог скоропостижно умер в 1901 г., прямо во время заседания Конференции ИВМА, при обсуждении острого дискуссионного вопроса: кому заведовать библиотекой академии, и, даже будь он, как считает Л.С. Салямон, противником антинервистского направления (в чём мы сомневаемся), ему не суждено было помешать развитию дальнейших исследований Л.В. Соболева.

Предположение третье состоит в том, что на первом этапе исследования, при выполнении своей диссертационной работы, Л.В. Соболев, в отличие от Ф.Г. Бантинга, вероятно и не ставил задачу сотворить лечебный препарат, а занимался более общей проблемой: выяснением функции островков Лангерганса и их регулирующего влияния на углеводный обмен. Он был не лечащим врачом и не фармакологом, а патоморфологом, и не имел дела с живыми пациентами. А вот Ф.Г. Бантингу в Торонто такие люди, как говорится, дышали в спину. Он знал, что должен приготовить именно лекарство; а Л.В. Соболев хотел решить фундаментальную научную проблему. Возможно, если бы Л.В. Соболев подвергался такому же интенсивному давлению со стороны больных, как исследователи в Торонто, он положил бы все силы на создание именно лечебного препарата. Но, кажется, подобное давление отсутствовало. Можно предположить, что в Российской империи той эпохи сахарный диабет был не очень распространен, и гораздо большими бедствиями грозили инфекционные заболевания – тифы, дизентерия, туберкулез. Известно [37], что в начале XX века сахарный диабет особенно часто встречался среди состоятельных людей и в наиболее богатых и урбанизированных странах мира, что было связано, в частности, с обильным питанием.

Те, кто жили в скудости и ограничивали свой рацион простыми продуктами традиционных народных диет, реже болели сахарным диабетом. Возможно, что этот недуг в России начала XX века представлял менее насущную проблему, чем сейчас – с учётом того, что богатые диабетики могли жить и лечиться в Германии или Франции. Это означает, что у Л.В. Соболева не появилось сильного стимула сменить преподавательскую деятельность на лечебную, тем более, в его биографии мы находим упоминание о том, что он прекратил практическую врачебную стажировку всего через пару месяцев после её начала. Л.В. Соболев обладал психологией и системой ценностей исследователя, истина для него была важнее пользы. А в практической медицине именно польза – важнейшая категория. Л.В. Соболев хорошо понимал, что можно в прикладном смысле извлечь из его фундаментальных исследований. Но, по-видимому, предпочитал предоставить эту работу другим.

Теперь рассмотрим важный вопрос: знал ли Ф.Г. Бантинг о работах Л.В. Соболева? И если знал, почему на них не сослался? Первая публикация Ф.Г.Бантинга и соавторов [41] – содержит 11 ссылок, но не на Л.В. Соболева, метод которого был применен. Профессор Д.М. Российский упоминает об этом в [27] с явной обидой, указывая, что статьи Л.В. Соболева публиковались в самых респектабельных немецких журналах того времени и, следовательно, были доступны самой широкой научной общественности, ибо именно немецкий был до мировых войн международным языком науки.

Дата приоритета Л.В.Соболева в немецкой литературе – 3 мая 1902 г. Но канадский историк науки Майкл Блисс, автор капитального исследования истории открытия и выделения инсулина [37], утверждает, что на мысль перевязки протоков поджелудочной железы Ф.Г. Бантинга, якобы, натолкнула 30 октября 1920 г. статья М. Бэррона [42], опубликованная в англоязычном журнале «Surgery, Gynecology & публикации Ф.Г. Бантинга и соавторов не процитирован. А вот Мозес Бэррон – хирург из Миннесоты – в этой своей обстоятельной работе (посвященной, вообще-то камням панкреатической железы) труд Л.В. Соболева цитирует (под номером 44) и излагает его результаты очень подробно, включая методику перевязки, развивающиеся атрофию и склероз экзокринной части органа, сохранность его островков после лигирования протока, признаки нормального состояния обмена углеводов у прооперированных животных и сам главный вывод Л.В. Соболева о глюкозорегуляторной функции островков. Это занимает почти страницу. Если Ф.Г. Бантинг знакомился с этой статьей, как утверждает М. Блисс, то, стало быть, о работе Л.В. Соболева (в изложении М. Бэррона) он просто не мог не знать! Кстати, Мозес

Бэррон (1883-1973), ставший впоследствии видным профессором хирургии в клинике Маунт Синай, был уроженцем России, в детстве переехавшим с родителями в США, и ему был знаком русский язык, что могло повлиять на его детальную осведомлённость о трудах Л.В. Соболева. Вот почему он был вполне объективен.

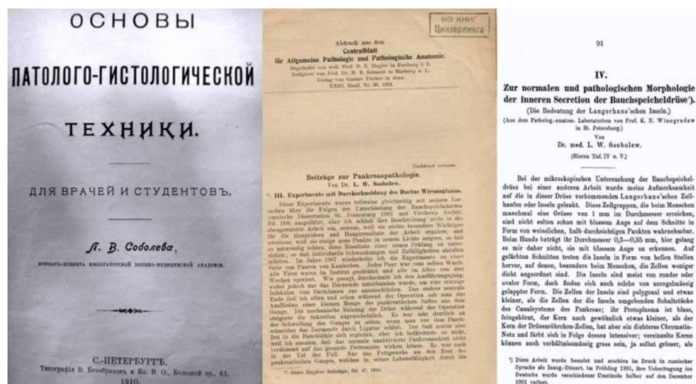
Можно ли верить, что о работах Л.В. Соболева Ф. Г. Бантингу попросту не было известно? Не приходится этому удивляться. Существует и имеет свою традицию такая психологическая особенность американской нации, как изоляционизм. Для ряда её представителей, вполне развитых, образованных и социально активных, вся гармония мировых сфер происходит только на английском языке и только по одну сторону океана – и это описывают откровенно сами американцы [43]. Даже в книге М. Блисса [37] – подчеркнём, вышедшей в 1982 году (когда в мировой *нерусскоязычной* специальной литературе было уже 56 цитирований приоритетной немецкоязычной работы Л.В. Соболева!) – упоминаний о Леониде Васильевиче Соболеве нет вообще, хотя автор подробно пишет о других учёных, претендующих на открытие инсулина, в частности, о работах выдающегося румынского патофизиолога Николае Константин Паулеску (1869-1931). О приоритете последнего в открытии «панкреина-инсулина» тоже не прекращается полемика [44]. Что касается связи между сахарным диабетом и поражением островков Лангерганса, то эту идею, как сообщает М. Блисс [37], «впервые» высказал в 1901 г. Юджин Л. Опи работавший в университете Джонса Хопкинса (см. выше). Но это, как мы знаем, произошло через год после первой публикации Л.В. Соболева в России и, к тому же, работа Ю.Л. Опи, в отличие от исследования Л.В. Соболева, – чисто патологоанатомическая, без экспериментальной части. Охотно верим, что в Америке имя Л.В. Соболева находилось еще в большем забвении, чем на его родине. В отличие от всесторонне образованного Л.В. Соболева, Ф.Г. Бантинг не читал на немецком (впрочем, в публикации [41] цитируются 4 немецкоязычные работы), а статьи с французского ему переводил Ч. Бест, которому этот язык был «немного знаком», как отмечается в [37]. Так что же, не стоит обижаться на Ф.Г. Бантинга? Лучше вспомним поговорку: нет пророка в своем отечестве!

Но не все так просто. Вот что показал наш историко-библиографический анализ (рис. 5).

Не исключено, что читатели не находили и не находят и по сей день основной приоритетной зарубежной публикации Л.В. Соболева и этих ссылок по филологической причине: из-за своеобразной транскрипции русской фамилии, которую выбрал автор (или редакция?) – через два S (*Ssobolew* – ибо в противном случае для немецкого читателя она бы звучала как «Шоболев», чего, возможно, ни автору, ни

редакции не хотелось). Вот как выглядит ссылка [45]: *Dr. med. L. W. Ssobolew. Zur normalen und pathologischen Morphologie der inneren Secretion der Bauchspeicheldrüse// Archiv für pathologische Anatomie und Physiologie und für klinische Medicin. 3. Mai 1902, Bd.168, № 1, S. 91-128.*

Мы установили, что до 1922 г., когда опубликовались Ф.Г. Бантинг и соавторы, эту работу Л.В. Соболева за пределами России процитировали, помимо вышеописанного её изложения М. Бэрроном, еще 6 раз, впервые в 1905 г. L. Edling. Подчеркнем, что её в этот период цитировали и американские ученые на английском языке – M. Barron и S. Saguchi в 1920 г. и H. Goldblatt – в 1921. Самое же важное, что она цитируется и в шпрингеровском руководстве 1913 г. по болезням эндокринных желез авторитетнейшего венского специалиста Вернера Фальта (W. Falta), настольной книге всех врачей тех лет, занимавшихся железами внутренней секреции, которая просто *не могла быть неизвестна* эндокринологам, не исключая и канадских. Но первую цитату этой соболевской работы у одного из группы канадских открывателей инсулина – J.J.R. Macleod мы обнаруживаем лишь в 1928 г.


ОСНОВЫ
ПАТОЛОГО-ГИСТОЛОГИЧЕСКОЙ
ТЕХНИКИ.
ДЛЯ ВРАЧЕЙ И СТУДЕНТОВЪ.
Л. В. Соболева,
С.-ПЕТЕРБУРГЪ.
1910.

Abdruck aus dem
Centralblatt
für Allgemeine Pathologie und Pathologische Anatomie.
Beiträge zur Pankreaspathologie.
Von Dr. L. W. Ssobolew.
III. Experimente mit Durchschneidung des Ductus Wirsungianus.

91

IV.
Zur normalen und pathologischen Morphologie der inneren Secretion der Bauchspeicheldrüse¹).
(Die Bedeutung der Langerhans'schen Inseln.)
(Aus dem Patholog.-anatom. Laboratorium von Prof. K. N. Winogradow in St. Petersburg.)
Von
Dr. med. L. W. Ssobolew.
(Hierzu Taf. IV u. V.)

Bei der mikroskopischen Untersuchung der Bauchspeicheldrüse bei einer anderen Arbeit wurde meine Aufmerksamkeit auf die in dieser Drüse vorkommenden Langerhans'schen Zellhaufen oder Inseln gelenkt. Diese Zellgruppen, die beim Menschen manchmal eine Grösse von 1 mm im Durchmesser erreichen, sind nicht selten schon mit blossem Auge auf dem Schnitte in Form von weisslichen, halb durchsichtigen Punkten wahrnehmbar. Beim Hunde beträgt ihr Durchmesser 0,3—0,35 mm, hier gelang es mir daher nicht, sie mit blossem Auge zu erkennen. Auf gefärbten Schnitten treten die Inseln in Form von hellen Stellen hervor, auf denen, besonders beim Menschen, die Zellen weniger dicht angeordnet sind. Die Inseln sind meist von runder oder ovaler Form, doch finden sich auch solche von unregelmässig gelappter Form. Die Zellen der Inseln sind polygonal und etwas kleiner, als die Zellen der die Inseln umgebenden Schaltstücke des Canalsystems des Pankreas; ihr Protoplasma ist blass, feingekörnt, der Kern auch gewöhnlich etwas kleiner, als der Kern der Drüsenröhrchen-Zellen, hat aber ein dichteres Chromatin-Netz und färbt sich in Folge dessen intensiver; vereinzelte Kerne können auch verhältnissmässig gross sein, ja selbst grösser, als

¹) Diese Arbeit wurde beendet und erschien im Druck in russischer Sprache als Inaug.-Dissert. im Frühling 1901, ihre Uebertragung ins Deutsche wurde verschiedener Umstände halber auf den December 1901 verlegt.

Рис. 5. Титульные листы учебного пособия Л.В. Соболева (слева) и его немецких публикаций 1912 г. (в середине) и первой приоритетной – 1902 г. К настоящему моменту эта работа процитирована в других нерусскоязычных статьях более 110 раз.

Fig. 5. Paginile de titlu ale manualului lui L.V. Sobolev (stânga) și publicațiile sale germane din 1912 (la mijloc) și prima prioritară - 1902. Până în prezent, această lucrare a fost citată de autori nevorbitori de rusă de peste 110 ori.

Fig. 5. The title pages of the manual by L.V. Sobolev (left) and his German publications from 1912 (middle) and the first priority - 1902. To date, this work has been cited by non-Russian-speaking authors more than 110 times.

Научный приоритет – вешь похожая на выдержанное вино: с годами становится всё значимее, всё ценнее, в том числе и для тех, кто на него претендует. Споры о том, чья роль в открытии инсулина была главной, идут до сих пор. Так, в последней работе испанских историков медицины [46] вновь обосновывается приоритет европейцев и даже идет речь о «мифе Бантинга и Беста».

Выдающийся американский хирург, пионер сложнейшей операции панкреатико-дуоденальной резекции, описавший впервые триаду признаков инсулиномы (а кроме того, и видный востоковед, родившийся в семье миссионеров в Иранском Азербайджане, полиглот, владевший помимо родного многими европейскими и восточными языками, в том числе – русским) – Аллен Олдфазер Уиппль (1881-1963), кажется, первым в англоязычном мире (после Мозеса Бэррона – см. выше) оценил по достоинству приоритет Л.В. Соболева в своей статье 1952 г. Он называет вклад русского ученого наиболее существенным и подробно буквально приводит соображения Л.В. Соболева о том, что органотерапию сахарного диабета надо основывать на выделении действующего начала из островков Лангерганса незрелых животных, например, телят, выделенных по его методике перевязкой протока и самоперевариванием экзокринной части железы [47]. При этом о публикации Ю.Л. Опи 1901 г. по гиалинозу островков при сахарном диабете А.О. Уиппль вообще не упоминает – и вполне понятно, так как Ю.Л. Опи метода выделения гормона не предлагал и экспериментальной хирургией железы не занимался. И вот каким обеспокоенным письмом, с оттенком пренебрежения по отношению к русскому ученому ответил ему Ю.Л. Опи, «второй» в рассматриваемом вопросе, не желавший слыть «вторым», хотя к тому моменту этот ученый, которому судьба, в отличие от Л.В. Соболева, отпустила очень долгий век, был уже в почтенном возрасте. Приводим полностью в нашем переводе этот человеческий документ [48], говорящий сам за себя.

СОБОЛЕВ И ИНСУЛИН.

Редактору:

Я пишу со ссылкой на лекцию, опубликованную в Журнале Канадской медицинской ассоциации (66: 334, 1952) доктора А. О. Уиппля. Он говорит, что Соболев сделал пророческое заявление в 1900 году, предсказывающее открытие инсулина, более чем 20 лет спустя. Он подробно цитирует это заявление в переводе с немецкого. Единственная ссылка на Соболева, сопровождающая лекцию: занимает полторы страницы и содержит только одно предложение, и то ошибочное (см. Уоррен, Патология сахарного диабета, 2-е изд. с.

15, 1938), по поводу патологии островков Лангерганса при сахарном диабете. Цитата, сделанная д-ром Уипплем взята из более поздней статьи Соболева в Вирховском Архиве (168: 91, 1902). Её значение как пророчества уменьшается тем, что в это время (1902 г.) патология островков Лангерганса и их связь с сахарным диабетом уже были чётко определены и широко обсуждались. Я вношу это исправление, потому что лекция была рекомендована для изучения истории предмета.

ЮДЖИН Л. ОПИ

540 Парк авеню, Нью-Йорк".

Спустя столетие Леонид Васильевич Соболев (рис. 6) во многом остаётся для нас загадочной и трагической фигурой. Да, мы представляем, что он сделал в области знания, но остальное, остальное! Был ли он женат, оставил ли потомков? Если не имел семьи, то кто ухаживал за ним – ведь из-за болезни он нуждался в помощи, особенно в свои последние годы? Где он жил и какой была эта жизнь, скудной или сравнительно обеспеченной? Какие мысли его посещали – сознавал ли он грандиозность своего свершения и злобную шутку, которую сыграла с ним судьба? Следил ли в последние годы жизни за развитием исследований гормона островков Лангерганса – или такой возможности не имел? Что думали о нём близкие люди и коллеги по работе? И, наконец, почему великий физиолог И.П. Павлов, имевший о нём столь лестное мнение, не пригрел его под своим крылом, не побудил довести работу до логического конца, до целительного лекарства?!



Рис. 6. Л.В. Соболев со своими учениками

Fig. 6. L.V. Sobolev cu studenții săi (foto K.K.Bulla)

Fig. 6. L.V. Sobolev with his students (photo K.K. Bulla)

Взгляните на снимки [рис. 6–8] – вот он в окружении своих учеников, слушателей ИВМА, коллег по кафедре – человек с лицом русского интеллигента, сосредоточенный, погруженный в себя, мрачноватый и, возможно, усталый. Это очень редкие фотографии более чем столетней давности из семейных архивов петербургских профессоров Василия Николаевича Цыгана [рис. 8] и Всеволода Александровича Цинзерлинга [рис. 5 (центр) и 6–7], которым авторы приносят сердечную благодарность за предоставленные материалы. Крайний слева на рис. 6 молодой курсант – это Всеволод Дмитриевич Цинзерлинг (1891–1960), родной дед Всеволода Александровича и будущий выдающийся отечественный патологоанатом, один из наследников Серебряного века.



Рис. 7. Л.В. Соболев со своими учениками (вся учебная группа). Предположительно это фотография 1911–1912 гг., когда Л.В. Соболеву было 35–36 лет

Fig. 7. L.V. Sobolev cu studenții săi (întregul grup de studiu). Probabil că aceasta este o fotografie a anilor 1911-1912, când L.V. Sobolev avea 35-36 de ani (fotografie K.K.Bulla)

Fig. 7. L.V. Sobolev with his students (the entire study group). This is probably a photo of 1911-1912, when L.V. Sobolev was 35-36 years old (photo by K.K. Bulla)



Рис. 8. Л.В. Соболев (сидит за микроскопом в центре, в штатском) среди коллег и учеников. Более позднее фото, возможно, связанное с его чествованием или проводами в отставку

Fig. 8. L.V. Sobolev (stă la microscop în centru, în civil) printre colegi și studenți. Aceasta este o fotografie ulterioară, posibil legată de un eveniment sau de demisia sa

Fig. 8. L.V. Sobolev (with glasses in the center, in civilian clothes) among colleagues and students. This is a later photo, possibly related to an event or his resignation

До недавнего времени в русском варианте всезнающей «Википедии» не было никаких сведений о Леониде Васильевиче Соболеве. Теперь статья о нём появилась – её написал один из авторов данного очерка, недавно ушедший от нас Михаил Сергеевич Нахмансон (1945-2019), писатель-фантаст и популяризатор науки, известный также под псевдонимом Михаил Ахманов [49].

Как и положено, Гении не должны оставаться в безвестности. Отметим почти мистическую параллель между судьбами Леонида Васильевича Соболева и Пауля Лангерганса. Они оба были очень талантливыми людьми, совершили в молодости эпохальные открытия, связанные с одной и той же анатомической структурой, оба страдали неизлечимыми недугами, оставаясь преданными науке, и умерли почти в одном возрасте – П. Лангерганс не дожил пяти дней до 41 года, Л.В. Соболев умер в 42–43 или, возможно, пережив свой 45-й день рождения

на две с половиной недели. Но П. Лангергансу больше повезло – он скончался в Фуншале, на Мадейре, прекрасном острове вечной весны, отошёл в вечность на руках любимой женщины [50].

А кто пролил слезу над Леонидом Васильевичем Соболевым? Кто закрыл ему глаза, проводя его в последний путь?! Похоронен учёный на Православном Смоленском кладбище Санкт-Петербурга…

Глава 33.

Предшественники Л.В. Соболева

Анализируя работы Л.В. Соболева, нельзя не упомянуть его старшего однокашника по ИВМА, крупного российского медика Александра Ивановича Яроцкого (1866-1944). Судьба А.И. Яроцкого, уроженца Санкт-Петербурга, сложилась удачнее, он прожил долгую жизнь, внёс вклад во многие разделы медицинской науки, включая эндокринологию, и по праву считается научным предшественником Л.В. Соболева. В годы обучения А.И. Яроцкий глубоко изучил гистологию и патоморфологию. После окончания ИВМА он работал врачом в Тверской губернии и в Новороссии, занимался земской медициной и, как многие земские врачи, отдал должное медико-санитарной статистике и организации здравоохранения. В 1884 г. он вернулся в столицу империи, где работал в Обуховской и Петропавловской больницах, интересовался электрической активностью сердца, сотрудничал с С.П. Боткиным и И.П. Павловым, с которым переписывался до 1930-х годов [22, 34]. Докторская диссертация «Об изменениии величины и строения клеток поджелудочной железы под влиянием некоторых видов голодания», которую он защитил в ИВМА в 1898 г., переиздана [34] вместе с очерком его творческой биографии и комментариями, подготовленными профессором В.Н. Цыганом. Один из главных выводов диссертации А.Н. Яроцкого гласил (цитируется по [34]: «*Островки Лангерганса не представляют из себя видоизменения обыкновенных долек поджелудочной железы. Это самостоятельные органы, заложенные в толщу железы. Они участвуют в её секреторной деятельности, насколько можно судить по гипертрофии прилегающих к ним долек и богатству их зимогенной зернистостью, наблюдаемых при некоторых условиях*». А.И. Яроцкий предполагал у этих органов внутрисекреторную активность. И.И. Никберг [22] сообщает о нём, что *частности в антиправительственной демонстрации на Казанской площади (4 марта 1901 г.), вызвало недовольство властей, что вынудило А.И. Яроцкого покинуть Россию и в 1901–1902 гг. работать в*

парижском Институте Пастера под руководством И.И. Мечникова. С 1903 по 1919 г. он работает профессором на кафедрах патологии и терапии Юрьевского университета, с 1919 по 1922 г. – в Крымском государственном университете, возглавляя кафедру и клинику терапии. С 1923 года А.И. Яроцкий работает в Московском клиническом институте усовершенствования врачей, затем – профессором терапии Московского областного клинического института…. В своей практике он широко использует приёмы диетического питания, в частности, при лечении сахарного диабета».

Как гастроэнтеролог и диетолог А.И. Яроцкий пользовался широкой международной известностью (рис. 9).



Рис. 9. А.И. Яроцкий [22]

У Л.В. Соболева в России и, в частности, в ИВМА были и другие идейные предшественники. Так, 10 октября 1896 г. в Санкт-Петербурге на заседании Общества русских врачей доктор К. Н. Георгиевский из терапевтической клиники ИВМА, возглавляемой академиком Л. В. Поповым, сделал сообщение на тему: «Из наблюдений над применением препаратов панкреатической железы при сахарном диабете». Он попытался лечить двух больных диабетом клизмами из сока, полученного *«при выжимании железы под прессом»*. В его наблюдениях после такого лечения наступало *«довольно резкое улучшение самочувствия больных — слабость, вялость, стягивания икр по ночам проходили, больные чувствовали больше энергии, силы, объективно же наблюдалось значительное повышение окислительных процессов... Нет сомнения, что клизмы из сока поджелудочной железы… способствуют освобождению организма от отравляющих его продуктов анормального метаморфоза*» [цит. по: 16]

Реформы в России содействовали движению к равноправию женщин. Мало кто из современных борцов за гендерное равенство помнит, что именно в одном из генерал-губернаторств Российской империи женщины впервые в Европе были уравнены с мужчинами в избирательных правах. Это произошло в Великом княжестве Финляндском в 1906 г. Вторая половина XIX века в России замечательна ещё и тем, что в стране впервые развернулось женское высшее образование в том числе — и медицинское. К первому в Европе Санкт-Петербургскому Женскому медицинскому институту (1897) в 1910-1916 гг. в стране прибавилось еще 6 институтов и высших курсов, готовивших женщин-врачей.

Россиянки — в химии, математике, медицине были среди первых в мире женщин-профессоров в этих областях знания. Например, в числе сотрудников колыбели мировой трансляционной медицины — знаменитой «Физиологической клиники» И.П. Павлова при кафедре С.П. Боткина в ИВМА были сестры Н.О. и Е.О. Шумовы, которые внесли значительный вклад в развитие медицинской науки.

Нельзя не отметить, что и среди первых исследователей гистофизиологии поджелудочной железы была русская женщина-ученый — Клавдия Петровна Улезко-Строганова (1858-1943). Уроженка Санкт-Петербурга, она окончила Женские врачебные курсы при Николаевском госпитале и всю жизнь занималась акушерством, гинекологией и их физиологическими и патофизиологическими основами [22]. В своей статье «О строении поджелудочной железы при условии её покоя и деятельности» [51] она впервые высказала предположение о наличии в этом органе отдельных структур, занимающихся внутренней секрецией. Профессор нормальной и патологической физиологии (1928), К.П. Улезко-Строганова (рис. 10) с 1903 г. работала в Институте акушерства и гинекологии и умерла в должности директора этого учреждения, на рабочем месте, блокадной ленинградской зимой 11 декабря 1943 г. [22].

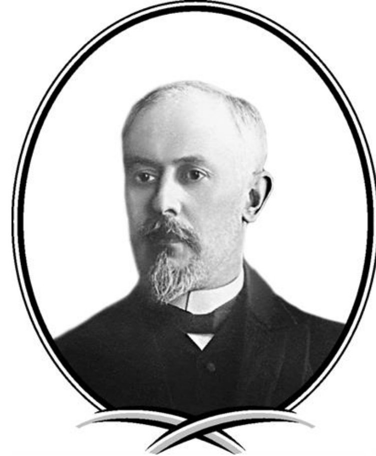
Еще один выдающийся русский ученый-медик, Алексей Александрович Кулябко (1866-1930) (рис. 11), уроженец Омска, широко образованный выпускник Верненской гимназии и Санкт-Петербургского университета, знавший 10 языков, ученик Ф.В. Овсянникова, И.М. Сеченова и И.И. Мечникова, физиолог и патофизиолог, учившийся также в ИВМА и Томском университете (первый выпуск) – работал в Санкт-Петербургском, Казанском и Томском университетах и московском Центральном институте труда. А.А. Кулябко прославился как первооткрыватель сердечного автоматизма (1903) и основоположник кардиореанимации и трансплантологии (в 1902 г. восстановил в эксперименте деятельность сердца человека спустя 20 часов после его остановки, провёл первые

опыты по оживлению изолированных голов рыбы (1906) и собаки (1923). Ему же (вместе с другим выпускником Санкт-Петербургского университета и учеником И.И. Мечникова, С.И. Метальниковым), принадлежит приоритет создания первой в мире модели аутоиммунного миокардита и аутоиммунной аритмии с помощью антител к ткани сердца – кардиоцитотоксинов [22, 52-53].



Рис. 10. К.П. Улезко-Строгонова [22]

Fig. 10. Claudia Petrovna Ulezko-Stroganova [22]



. А.А. Кулябко [52].

Fig. 10. A.A. Kuliabko[52].

Вклад А.А. Кулябко в диабетологию состоит в том, что в 1904 г. им была предпринята одна из первых в мире попыток лечения сахарного диабета экстрактами рыбьих островков Лангерганса. Независимо от него такие же опыты предпринимали в тот период шотландские врачи Джон Ренни и Томас Фрейзер [цит. по: 16].

Глава 34.

Последователи Л.В. Соболева

В Советской России в 1920-е годы наука и образование получили широкую поддержку новых властей. Так, в Петрограде в эти годы не только продолжили работу все 11 гражданских вузов, существовавших до революции, но к ним прибавилось еще 12 вновь открытых, в том числе – медицинских, а также продолжали работать все военные вузы. Средних школ стало вдвое больше, а число студентов в городе

превысило уровень 1913 г., хотя его население за годы войн и социальных потрясений сильно сократилось [54].

Отечественный инсулин был получен советскими химиками и фармацевтами уже в 1923 г. И решающую роль здесь сыграла харьковская школа эндокринологии и химии гормонов, созданная выпускниками Императорского Харьковского университета, alma mater И.И. Мечникова. В 1923 г. в лаборатории академика Василия Яковлевича Данилевского (1852-1939), уроженца Харькова, сына часовщика, золотого медалиста местной гимназии и универсанта-отличника, ставшего крупнейшим физиологом, уроженец Полтавы и другой харьковский университетский выпускник – военврач и терапевт Виктор Моисеевич Коган-Ясный (1889-1958) получил первый отечественный инсулин, который был изучен в лабораториях В. Я. Данилевского и А. В. Палладина и апробирован в клинике того самого К. Н. Георгиевского (см. выше), теперь уже профессора-терапевта [16,

В 1926 г. на Девятом Съезде терапевтов Союза ССР в Москве, по предложению В. М. Когана-Ясного и знаменитого терапевта Д. Д. Плетнёва (1871—1941), делегаты приняли следующее решение: «IX Съезд терапевтов Союза ССР считает необходимым создать Инсулинный Комитет, дабы при его содействии добиваться скорейшего изготовления отечественного инсулина в достаточном количестве и беспрепятственного беспошлинного ввоза инсулина с продажей его аптеками по себестоимости для широкого пользования» [16].





Рис. 11. «Отцы» советского инсулина — В.Я Данилевский (слева) и В.М. Коган-Ясный
Fig. 11. „Părinții” insulinei sovietice – Vasily Yakovlevich Danilevsky (stânga) și Viktor Moiseevich Kogan-Yasny
Fig. 11. Fathers" of Soviet insulin - Vasily Yakovlevich Danilevsky (left) and Viktor Moiseevich Kogan-Yasny

Пожалуй, одним из самых блистательных наследников Л.В. Соболева был основатель ленинградской школы эндокринологов Василий Гаврилович Баранов, по некоторым данным, первым в СССР в 1922 г. применивший инсулин для лечения сахарного диабета всего через несколько месяцев после завершения опытов Ф.Г. Бантинга и Ч. Беста.

Академик АМН СССР Василий Гаврилович Баранов (1900-1998) был одним из крупнейших ученых-диабетологов планеты. Он родился в Гатчине, в семье дворцового служителя: егеря-смотрителя царской охоты Гавриила Петровича Баранова (1855 – после 1910) и графской гувернантки Юлии Ивановны Барановой (1861-1934). В семье было 10 детей, три брата и семь сестёр. Старший брат Василия – Сергей, социалист-революционер, был арестован и казнен в возрасте 23 лет за революционно-террористическую деятельность, став прототипом одного из героев «Рассказа о семи повешенных» известного русского писателя Серебряного века Леонида Николаевича Андреева (1871-1919). Окончив Гатчинское реальное училище и Военно-медицинскую академию (1923), В.Г. Баранов вначале был военным врачом. Он первым в СССР стал использовать в лечении сахарного диабета тогда еще зарубежный инсулин. С 1924 г. В.Г. Баранов приступил к работе на кафедре терапии Ленинградского государственного института для усовершенствования врачей (ЛенГИДУВа), под руководством профессора Я. А. Ловицкого, ученика замечательного отечественного патофизиолога и иммунолога Е.С. Лондона (1869-1939). Вскоре в ЛенГИДУВе было организовано эндокринологическое отделение, которое В.Г. Баранов возглавил. Это явилось началом ленинградской школы клинической эндокринологии [64, 65].



Рис.12. Василий Гаврилович Баранов [64].

Fig. 12. Vasili Gavrilovici Baranov [64].

В 1932 г. на базе больницы № 16 им. В.В. Куйбышева (ныне – вновь Мариинская больница для бедных) было открыто отделение эндокринологии Института экспериментальной медицины, которым стал руководить В.Г. Баранов [66]. В этом же году он организовал и возглавил эндокринологическое отделение и в терапевтической клинике 1-го ЛМИ, которой руководил академик АМН СССР профессор Г.Ф. Ланг. В 1939 г. В.Г. Баранов защитил докторскую диссертацию о лечении больных сахарным диабетом. Под руководством В.Г. Баранова впервые в СССР была организована детская эндокринологическая служба [64].

В 1963 г. в ЛенГИДУВе им. С.М. Кирова В.Г. Баранов создал кафедру эндокринологии, в которой прошли обучение около 45 000 эндокринологов из всех республик СССР. Все это свидетельствует о великой роли В.Г. Баранова в создании отечественной научно-практической эндокринологии. Под его руководством и при его консультации защищено 19 докторских и более 50 кандидатских диссертаций. Его ученики возглавляли и возглавляют кафедры и курсы эндокринологии в Тбилиси (проф. В.П. Ивериели), Ташкенте (проф. Э.Г. Каюмов), Душанбе (проф. С.Ш. Анварова), Казани (проф. В.В. Талантов), Кишинёве (проф. З.Г. Анестиади), Хабаровске (проф. А.М. Сарванов) и многих других городах ряда стран [64].

В.Г. Барановым написано семь крупных монографий и руководств, более 200 научных статей. Многие научные и практические результаты и концепции В.Г. Баранова опередили своё время и обладали мировым приоритетом. Из-за малоизвестности русскоязычной медицинской литературы в странах Запада и ограниченности научных контактов медиков СССР и этих стран, они затем «переоткрывались» независимо зарубежными диабетологами, тогда как в СССР давно были введены в научный и клинический обиход.

Так, ещё в 1926 г. именно В.Г. Баранов впервые сформулировал принцип компенсации сахарного диабета, основанный на обязательной нормализации уровня содержания сахара в крови в течение суток и устранении гликозурии [64]. Этот принцип компенсации диабета в настоящее время является общепризнанным и обязательным при лечении пациентов, страдающих сахарным диабетом, что было зафиксировано в бюллетене ВОЗ № 310 (1966 г.) и в Приказе министра здравоохранения СССР акад. Б.В. Петровского № 355 от мая 1971 г. За рубежом принято ссылаться на результаты Diabetes Control and -1993 гг. как на первоисточник этой концепции, но для эндокринологов школы В.Г. Баранова она к тому времени давно была рутинной практикой.

В.Г. Баранов разработал также принципы инсулинотерапии, суть которых следующая:

1. Количество продуктов, богатых углеводами, в диете одного и того же больного должно быть постоянным в течение длительного времени.

2. Употребление продуктов, богатых углеводами, должно правильно распределяться во времени, в соответствии с кривой действия данного препарата инсулина у данного больного.

3. В диету больных сахарным диабетом недопустимо включать продукты, содержащие быстро всасывающиеся углеводы – сахар, мёд и т. д. Эти продукты применяются только для устранения гипогликемических состояний.

В настоящее время все отечественные и зарубежные диабетологи при лечении больных диабетом окончательно пришли к выводу о необходимости достижения каждым больным сахарным диабетом стойкой нормогликемии и аглюкозурии, что способствует не только предотвращению развития диабетических ангиопатий и других тяжёлых осложнений сахарного диабета, но в ряде случаев даже его ремиссии [64, 65]. Он ещё в 1932 г. ввёл понятия абсолютной и относительной инсулиновой недостаточности.

Таким образом, В.Г. Баранов убедительно доказал ведущую роль инсулиновой недостаточности и длительной декомпенсации диабета в развитии диабетической ретинопатии и нейропатии и значение адекватного лечения диабета как важнейшего фактора, который способен сдерживать развитие и прогрессирование диабетических ангиопатий и атеросклероза [63].

Примером этому может служить следующее наблюдение.

Один из авторов этой статьи (Ю.И. Строев) имел честь часто общаться с В. Г. Барановым во время его консультативных приёмов и клинических обходов эндокринологических пациентов в Мариинской больнице. В 1973 г. в больничную палату, которую курировал Ю. И. Строев, поступил по поводу пневмонии пациент Пог-ский, 86 лет, (кстати, племянник знаменитого швейцарского хирурга Цезаря Ру). С молодых лет страдая сахарным диабетом и получая инъекции инсулина в течение 50 лет (!), этот интеллигентный и на редкость пунктуальный пациент практически не имел типичных для такого стажа диабета осложнений, кроме умеренной ангиопатии сосудов сетчатки.

В личном общении с В.Г. Барановым Ю.И. Строев поинтересовался у корифея эндокринологии, как, по его мнению, пациенту, получающему инъекции инсулина в течение полувека, удалось избежать сосудистых осложнений? Поинтересовавшись фамилией пациента, В.Г. Баранов заметно оживился и сказал: «Да это – тот самый пациент, которому я в 1923 г. впервые в Петрограде назначил лечение инсулином! И не удивительно, что у него нет серьёзных

осложнений диабета. Он ведь немец по национальности. Вот и выполнял все рекомендации врача по-немецки скрупулёзно!» [16].

В дальнейшем В.Г. Баранов распространил принцип компенсации гормональных и метаболических нарушений на лечение всех эндокринных заболеваний, протекающих с гипер- или гипофункцией соответствующих желез.

Особой заслугой В.Г. Баранова является разработка классификации сахарного диабета, в которой он объединил инсулинозависимую (ИЗСД) и инсулиннезависимую (ИНСД) формы заболевания под названием «спонтанного» сахарного диабета [66].

Таким образом, клиницист-эндокринолог В.Г. Баранов своим гениальным научными мышлением создал базу для закономерного разрушения той искусственной «берлинской стены», которую диабетологи второй половины XX века возвели между двумя типами сахарного диабета [65].Мы рассмотрели раннее развитие диабетологии в России и СССР и видим преемственную традицию — от корифеев Серебряного века к продолжателям и наследникам их дела. Безусловно, ярчайшей, но не единственной, не первой и не последней фигурой в этой плеяде диабетологов был и Леонид Васильевич Соболев.

В заключение хотелось бы привести следующее мудрое изречение основоположника экспериментальной диабетологии, уроженца Российской империи Оскара Минковского:

«ИНСУЛИН – ЭТО СРЕДСТВО ДЛЯ УМНЫХ…».

ЛИТЕРАТУРА (Часть 8)

1. *Churilov L.P.* “Your Epoch is not for trying, It’s for living and for dying…”. Psychiatr. Danub. 2016; 28(2): 191—208.
2. *Солод О.В., Алексеев В.В.* Дедушка русской химии. Вестник Санкт-Петербургск. ун-та. Сер. 4. Химия. 2014; 59(3): 418—426.
3. *Колпак Е.П., Столбовая М.В.* Эволюция системы образования в России (IX-XIX вв.): учебное пособие. Казань: Бук, 2019: 222 с. *тернет-ресурс*, URL: http://www.kurskpds.ru/articles/klassicheskie-gimnazii-v-kazhduyu-guberniyu/ (дата доступа: 6.12.2020).
5. *Churilov L.P.* Eponymous but no longer anonymous: Hard life and long fame of Russian physicians. Proceeding I. Who was Doctor Zivert?
6. *Клевалина Н.* Цитадель Этель Войнич. Вокруг света, 2005; 7: URL: http://www.vokrugsveta.ru/vs/article/1026/ (дата доступа: 6.12.2020).
7. *Шипилов А.В.* Зарплата российского профессора в её настоящем, прошлом и будущем. Alma mater – Вестн. Высш. Школы, 2003; 4:
8. *Кудинов О.А.* Оплата научно-педагогического труда в Российской империи в начале XX века. Юридическое образование и наука,
9. *Интернет-ресурс,* URL: (дата доступа: 6.12.2020).
10. *Редько А.А.* ЗДРАВООХРАНЕНИЕ РОССИИ В ЦИФРАХ И ФАКТАХ ЗА СТО ПОСЛЕДНИХ ЛЕТ. Здоровье - основа человеческого потенциала: проблемы и пути их решения. 2017;
11. *Куликов И.* Земская реформа / История России и ее ближайших соседей. Т. 5. – ч. 2. От дворцовых переворотов до эпохи Великих реформ. М.: Аванта+, 1997: 466-471.
12. *Самойлов В.О.* История российской медицины. М.: Эпидавр, 1997: 00 с.
13. *Зайчик А.Ш., Чурилов Л.П., Чурилов Р.Л.* Быть здоровым или иметь здоровье? Сообщение II. Общественная медицина и ее экономические основы. Актуальные проблемы транспортной медицины. 2013; 2(32): 21-30.
14. *Вересаев В.В.* Записки врача. С/соч. в 5 т., т. 1.6 М.: Правда, 1961:
15. *Романов Б.* Уровень жизни в 1913 году: сравнение с СССР и современной РФ. URL: https://echo.msk.ru/blog/fedor/929486-echo/ (дата доступа: 6.12.2020).

16. *Чурилов Л.П., Строев Ю.И., Ахманов М.С.* Очерки истории медицины. Биографические эссе. – СПб.: СпецЛит, 2015. – 447 с.
-ресурс. URL:
position=1 (дата доступа 5.12.2020)
18. *Роскин Г.И.* Жизнь и деятельность Л.В. Соболева. Архив патологии.

19. *Шурубкин М.* Леонид Васильевич Соболев – первооткрыватель инсулина. Интернет-ресурс.
URL: https://www.muzey-trubchevsk.ru/index.php/iz-istorii/tserkvi/item/243-leonid-vasilevich-sobolev-pervootkryvatel-insulina#_ftnref10 (дата доступа: 6.12.2020).
20. *Интернет-ресурс.* URL: www.karachev-city.ru/(дата доступа:

21. *Ахманов М.С.* Леонид Васильевич Соболев, 1876-1919: непризнанный гений. Здоровье – основа человеческого потенциала: проблемы и пути их решения. 2014; 9(2): 888-902.
22. *Никберг И.И.* Вклад отечественных ученых-медиков теоретическую клиническую эндокринологию. Междунар. эндокринол. ж. 2013;

23. *Тренделенбург П.* Гормоны. Их физиология и фармакология. М. – Л.: Медгиз, 1936; 2: 464 с.
24. *Российский Д.М.* Систематический указатель русской литературы по эндокринологии и органотерапии с 1860 до 1926 гг. М., Л.: Госиздат, 1926: 93 с.
25. *Российский Д.М.* Очерк истории развития эндокринологии в России. М. : Изд. авт., 1926: 16 с.
26. *Соболев Л.В.* К морфологии поджелудочной железы. Под ред. и с предисл. проф. Д.М. Российского М.: ГИМЛ, 1950, 160 с.
27. *Российский Д.М.* Л.В. Соболев и его работы по изучению островкового аппарата поджелудочной железы. Предисловие к книге Л.В. Соболева «К морфологии поджелудочной железы», М.: ГИМЛ, 1950, с. 3-12.
28. *Квасов Д.Г., Федорова-Грот А.К.* Физиологическая школа И.П. Павлова: портреты и характеристики сотрудников и учеников. Л.: Наука, 1967: 299 с. [О Л.В. Соболеве – на с. 228].
29. *Баранов В.Г.* К истории открытия инсулина. Клин. мед. 1949;

30. *Салямон Л.С.* О некоторых факторах, определяющих восприятие нового слова в науке. Научное открытие и его восприятие. М: Наука, 1971: 95-114.
31. *Сорокина Л.А.* Леонид Васильевич Соболев (1876-1919): у истоков открытия инсулина. Артериальная гипертензия. 2010; 16(5): 526-

32. *Сорокина Л.А.* Леонид Васильевич Соболев (1876-1919): у истоков открытия инсулина. Сахарный диабет. 2013; 1: 103-105.
33. *Мельниченко Г.А., Кандрор В.И., Маколина Н.П., Иванова Н.Д.* К истории развития эндокринологии в России. Леонид Васильевич Соболев. Пробл. Эндокринол. 2012; 2: 71-72.
34. *Цыган В.Н.* А.И. Яроцкий: на пороге великих открытий в физиологии, СПб.: Гуманистика, 2005: 375 с.
35. *Соболев Л.В.* К морфологии поджелудочной железы при перевязке ее протока, при диабете и некоторых других условиях. Дисс. на степень д-ра мед. СПб.: ИВМА, 1901: 127 с. илл.
36. *Opie E.L.* On the relation of chronic interstitial pancreatitis to the islands . Exp. Med. 1901 Jan 15; 5(4):397-428. doi: 10.1084/jem.5.4.397.
37. *Bliss M.* The discovery of insulin. Chicago, Toronto: Univ. Press-McClelland & Stewart Ltd., 1982: 304 p.
38. *Строев Ю.И., Чурилов Л.П.* Эндокринология как междисциплинарная область м едицины: ее становление и перспективы развития. Клин. патофизиол. 2016; 22(2): 3-24.
39. *Климов А.Н., Парфенова Н.С., Голиков Ю.П.* К 100-летию создания холестериновой модели атеросклероза. Биомед. хим. 2012; 58(1): 5-

40. *Bang I.* Der Blutzucker. Wiesbaden: Verlag von J. F. Bergmann, 1913: 192 S.
41. *Тодоров Й. Т.* Клинические лабораторные исследования в педиатрии. Пер. с болгарск. под ред. доц. Г. Г. Газенко. 4-е рус. изд. София: Медицина и физкултура, 1963: 874 с.
42. *Пенчев И.* Захарна болест. София, Медицина и физкултура. 1966: 445 с.
44-60.
44. *Traugott K.* Über das Verhalten des Blutzuckerspiegels bei Wiederholter und verschiedener Art enteraler Zuckerzufuhr und dessen Bedeutung für

45. *Nelson N.* A Photometric Adaptation of the Somogyi Method for the . Biol. Chem. 1944; 153: 375-380.
19—22, 286.
47. *Насонкин О.С., Коровин А.Е., Чурилов Л.П.* История легендарной «Группы №1 по изучению шока» и ее выдающийся вклад в военную медицину. Клин. патофизиол., 2020; 26(2): 100-117.
48. *Banting F. G., Best C.H., Collip J.B., Campbell W.R., Fletcher A.A.* Pancreatic extracts in the treatment of diabetes mellitus: preliminary report. Can. Med. Assoc. J. 1922; 12(3): 141-146.
49. *Barron M.* The Relation of the Islets of Langerhans to Diabetes with Special Reference to Cases of Pancreatic Lithiasis // Surg. Gynecol. & Obstet. 1920; 31(5): 437-448.

50. *Longley R.* The Evolution of American Isolationism. ThoughtCo, Aug. 29, 2020, URL: thoughtco.com/the-evolution-of-american-isolationism-4123832 (accessed: 6.12.2020).
51. *Чурилов Л.П.* Великие антиподы. Диабет. Образ жизни. 2014; 4: 3-8.
52. *Sobolew L.W.* Zur normalen und pathologischen Morphologie der inneren Secretion der Bauchspeicheldrüse. Archiv für pathologische Anatomie und Physiologie und für klinische Medicin. 1902; 168(1): 91-128.
53. *de Leiva-Hidalgo A., Brugués E., de Leiva-Pérez A.* The True Banting and Best Story: The Priority Rule and the Discovery of the Antidiabetic Hormone. In: Jörgens V, Porta M (eds): Unveiling Diabetes - Historical Milestones in Diabetology. Front Diabetes. Basel: Karger, 2020; 29: 84—102. https://doi.org/10.1159/000506561.
54. *Whipple A.O.* Islet cell tumors of the pancreas. Can. Med. Assoc. J., 1952; 66(4):334-342.
55. *Opie E.L.* Ssobolew and Insulin. Can. Med. Assoc. J. 1952; 67(5): 482.
56. *Интернет-ресурс.* URL:https: //ru.wikipedia.org/wiki/ Соболев,_Леонид_Васильевич (дата доступа: 6.12.2020).
57. *Ахманов М.С., Чурилов Л.П.* КОРОТКАЯ ЖИЗНЬ И ДОЛГАЯ СЛАВА ПАУЛЯ ЛАНГЕРГАНСА. Здоровье - основа человеческого потенциала: проблемы и пути их решения. 2015; 10(2): 888-903.
58. *Русская семья на фоне эпохи: Воспоминания, письма.* СПб.: Нестор-История. 2011: 504 с.
59. *Георгиевский К.Н.* Из наблюдений над применением препаратов панкреатической железы при сахарном диабете: Сообщено в заседании Общества Русских Врачей 10 окт. 1896 г. СПб.: тип. М.М. Стасюлевича. 1896: 26 с.
60. *Улезко-Строганова К.П.* О строении поджелудочной железы при условии ее покоя и деятельности. Врач, 1883; 21: 323-324.
61. *Интернет-ресурс*. URL: wiki/Кулябко,_Алексей_Александрович (дата доступа: 6.12.2020).
62. . *Кулябко А.А., Метальников С.И.* О кардиотоксической сыворотке (опыты на изолированном сердце). Известия Императорской Академии наук. 1902; 17(1): 101-107.
63. *Интернет-ресурс*.
URL: http://www.cervantes148.ru/pdf/history_spb/9klass/
64. Петроград-Ленинград%20в%201920-1930-е%20годы.1.pdf(датадоступа: 6.12.2020).
65. *Сильницкий П.А.* Василий Гаврилович Баранов. СПб.: Издательский дом СПбМАПО, 2004: 31 с.
66. *Патракеева Е.М.* Василий Гаврилович Баранов (1899-1988). К 115-летию со дня рождения великого ученого. Сахарный диабет. 2014;

67. *Емельянов О.В.* Мариинская больница (1803—2003). Под ред. Н.А. Белякова. СПб.: Хромис, 2004: 447 с.

ЧАСТЬ ДЕВЯТАЯ
РАЗВИТИЕ БУДУЩИХ ТЕХНОЛОГИЙ ИНСУЛИНОТЕРАПИИ САХАРНОГО ДИАБЕТА

В реализации этой важной части книги внесли свой вклад:

Корнелиу Агаке,
Представительство Компании Novo Nordisk в РМ

Анатолие Бачу,
Институт Физиологии и Санокреатологии МдГУ

Аналоги инсулина как результат применения высоких технологий в биомедицине

Открытие инсулина явилось одним из самых драматических событий в истории развития методов лечения сахарного диабета. Считается, что первое клиническое применение инсулина состоялось в 1922 году после его открытия в 1921 году [74].

В течение последних 100 лет разрабатываются аналоги инсулина, благодаря различным фармакологическим инновациям. Фактически тенденция прогрессирования этих инноваций характеризуется попытками иммитировать физиологическую секрецию инсулина островковой тканью поджелудочной железы [19, 44]. Можно констатировать, что прогресс в разработке препаратов экзогенного происхождения почти достигнут. Однако существует острая необходимость повышения гибкости методов лечения, ослабление гипогликемического эффекта применяемых препаратов и обеспечение улучшения качества жизни пациентов [32, 44]. Именно, на преодоление этих препятствий при применении аналогов инсулина для лечения диабета и направлены современные и будущие инновации, различные альтернативные пути введения и технологии замкнутого цикла [72].

Параллельно с технологическими разработками проводятся исследования наиболее многообещающих методов терапии, в частности, альтернативных путей доставки, которые отличаются от традиционного подкожного введения и всасывания препарата, а также технологий на основе действия обратной связи, которые динамически управляют доставкой препарата в зависимости от профилей глюкозы в режиме реального времени [14]. Уже получены аналоги быстрого и длительного действия (аспарт, лизпро и гларгин), благодаря возможности модификации аминокислотной последовательности инсулина [72].

Итак, изменения скорости превращения гексамера инсулина в мономер удаётся добиться тремя основными способами: 1) изменением аминокислотной последовательностью инсулина; 2) добавлением компонентов жирных кислот, способных модифицировать связь между гексамерами и влиять на их связывание с альбумином в кровяном русле; 3) использованием добавок, оказывающих влияние на скорость всасывания инсулина [43].

Получен быстродействующий препарат, благодаря применению добавок (ниацинамида, L-аргинина и цитрата), которые способствуют ускорению диссоциации гексамеров. Разработка сверхбыстродействующего аналога стала возможной при

использовании добавки (трепростинила), вызывающей местную вазодилатацию [72].

Наоборот, опыты с добавление боковых цепей жирных и глутаминовой кислоты показали, что это способствует образованию мультигексамерных депо и связыванию альбумина крови. При этом удлиняются профили воздействия аналогов длительного действия, что обусловливает развитие сверхдлинного базального инсулина [72].

Тенденции развития технологий производства аналогов можно охарактеризовать появлением возможности обеспечения схожести их фармакокинетических профилей с эндогенной прандиальной секрецией, но с более быстрым началом, более ранним достижением пика эффекта и сокращенной продолжительностью действия [45, 67].

Разрабатываемые аналоги обретают фармацевтические свойства, облегчающие использование инсулина: достаточную фармакодинамическую стабильность и хорошую воспроизводимость срока действия препарата, близкий к физиологическому. Однако попытки применения в клинической практике оказываются не такими блистательными, как ожидалось. Конечно, в условиях клиники принятие решения о том, какая форма будет лучше для пациента, должно основываться на веских доказательствах [13].

Значительные успехи в технологиях синтезирования новых аналогов человеческого инсулина могут быть достигнуты путём применения рекомбинантной технологии. Всё-таки, конечной целью прогресса в инсулинотерапии является устранение необходимости экзогенной доставки и восстановление функциональной способности пациентов продуцировать и использовать свой собственный инсулин. Тогда как получение новых систем введения и доставки прогрессирует и уже включает в себя инсулиновые шприцы, инфузионные насосы, струйные инжекторы и шприц-ручки. Однако традиционным и наиболее предсказуемым методом введения остаются подкожные инъекции.

Основным недостатком современных форм терапии, который необходимо преодолеть, является их инвазивный характер. При диабете 1 типа для обеспечения хорошего гликемического контроля обычно требуется как минимум три или более инъекций в день. Разработанные сверхбыстрые инжекторы, инфузионные насосы, более острые иглы и шприц-ручки призваны уменьшить страдания пациентов и обеспечить соблюдение режимов инсулинотерапии. Прогрессирование методик введения и доставки препаратов беспрерывно продолжается.

В настоящее время исследуются и экспериментально апробируются некоторые неинвазивные подходы в процедурах введения и доставки аналога. Успех новых технологических решений в методах введения и доставки препарата по кровеносному руслу будет

обеспечивать способность эффективно и предсказуемо производить снижение уровня глюкозы в крови на фоне минимизирования риска диабетических осложнений.

Новые разрабатываемые и изучаемые методы включают в себя и модель искусственной поджелудочной железы с замкнутой системой, а также системы, базирующиеся на следующих путях введения и доставки инсулина: трансдермальном, буккальном, пероральном, легочном, назальном, глазном и ректальном. Становится всё более широким выбор технических возможностей для оптимизации введения и доставки препаратов в кровеносном русле, которые продолжают совершенствоваться и апробироваться в экспериментальной и клинической практике.

Как известно, внутривенное введение впервые было выполнено в 1974 г. [63, 76], а затем в 1978 г. была применена непрерывная подкожная инфузия его низких доз [27]. Техника непрерывной подкожной инфузии (CSII) представляет собой систему инсулиновой помпы. Эта система позволяет имитировать естественный физиологический механизм ежедневной продукции инсулина островковой тканью поджелудочной железы с исключением байпаса через печень. Важно, что система CSII обеспечивает непрерывную инфузию в круглосуточном режиме, которая может быть индивидуализирована и скорректирована в соответствии с конкретными потребностями определенного пациента. Строго выверенная индивидуализированная доза препарата вводится через специально адаптированный для этой цели инфузионный набор. Более того, использования помпы позволяет исключить смену места инъекции, предоставляет большую степень свободы, гибкости и спонтанности в повседневной жизни пациента [79]. Однако метод терапии сахарного диабета, базирующийся на применении помпы, отличается дороговизной, по сравнению с методиками с использованием традиционных шприцев и флаконов. Всё-таки, как показал мета-анализ результатов применения системы инсулиновой помпы при их сравнении с данными многократных ежедневных инъекций у взрослых и подростков с сахарным диабетом 1 типа, система CSII обеспечивает более выраженное снижение уровня гликированного гемоглобина у взрослых пациентов на фоне снижения частоты гипогликемии. Однако не удаётся выявить выраженного положительного эффекта использования системы CSII у пациентов с сахарным диабетом 2 типа [48].

Оригинальное решение для оптимизации введения и доставки препарата было найдено путём использования в практике шприц-ручек. Они выгодно отличаются от флаконов и шприцев своей компактностью и совместимостью [62]. В их конструкции контейнер с дозой инсулина

и шприц объединяются в единый модульный блок. Кроме того, шприц-ручки устраняют определенные неудобства методов, основанных на применения флаконов и шприцев и позволяют повысить точность дозированного введения препарата и, наконец, они менее болезненны. Инсулиновые шприц-ручки при своём употреблении позволяют снизить ощущения дискомфорта в ходе процедуры инъекции, упростить замену картриджа и повысить точность установки дозы с использованием шкалы. Многоразовое употребление шприц-ручек позволяет продление срока эксплуатации системы и отличаются гибкостью применения в течение трёх- или пятидневного периода [54, 55].

При всех достижениях в развитии инсулинотерапии у пациентов остаются непреодолённые психологические барьеры для решительного начала процедур введения препаратов с помощью современных систем их доставки на фоне повышенного страха перед возможной гипогликемией, последующими сериями инъекций, возможным увеличением массы тела в сочетании с нежеланием следовать жёсткому графику. Необходимо преодолевать отсутствие стремления начинать использование инновационных методов инсулинотерапии, которое может быть связано с опасениями по поводу их сложности или недостаточной проверенности. При всём том, что в каждом случае пытаются достичь установления эффективного гликемического баланса, всё-таки инвазивный характер процедуры инъекции с помощью шприца, шприц-ручки или инсулиновой помпы и строгое соблюдение режима лечения остаются существенным препятствием для пациентов [79].

Среди многообещающих создаваемых препаратов заслуживает внимания аналог базального инсулина долгосрочного действия, называемый инсулином деглудек, а также инсулин сверхбыстрого действия, человеческий инсулин Linjeta™, официально называемый VIAject. Деглудек является новым базальным препаратом сверхдлительного действия, химически почти идентичен человеческому инсулину по своей структуре, за исключением последней аминокислоты. Эта аминокислота удалена из В-цепи, зато добавлено глутамиловое звено от LysB29 к гексадекандиовой жирной кислоте [28]. В результате подкожной инъекции он образует растворимые мультигексамеры и именно, благодаря этому производится сверхдлительное действия с периодом полувыведения более 24 часов. Апробирования в клинической практике у пациентов с сахарным диабетом 1 типа подтверждают, что геглудек безопасен, поскольку при его применении частота случаев гипогликемии достаточно низка, а гликемический контроль достаточно эффективный, по сравнению с аналогом долгосрочного действия гларгином [15, 49,

81, 86]. Для эффективной и надёжной терапии будущего важны сравнительные исследования и последующий анализ эффективности и безопасности применения различных аналогов, например, деглудека и гларгина, вводимых один раз в день вместе с аспартом во время еды, при базально-болюсной терапии диабета 1-го типа [40] и диабета 2-го типа [34]. Такой сравнительный анализ показал, что, именно, аналог деглудек обеспечивает эффективный гликемический контроль на фоне сниженного риска возникновения ночной гипогликемии, по сравнению с аналогом гларгин. Затем проводились сравнительные испытания применения деглудека с аспартом, а также аналога детемир тоже с аспартом. Использование деклудека с аспартом демонстрирует не только улучшение общего гликемического контроля при одновременном снижении риска ночной гипогликемии, но и возможность уменьшения количества инъекций [42]. Всё-таки, инсулин деглудек к сожалению пока еще не одобрен Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов [79].

Другой многообещающий аналог VIAject™ представляет собой рекомбинантный человеческий инсулин, который характеризуется сверхбыстрым началом действия. Фармакодинамические и фармакокинетические исследования подтверждают, что начало действия VIAject происходит быстрее, чем у человеческого растворимого инсулина и лизпро [77]. Было выявлено, что применение VIAject характеризуется меньшой внутрисубъектной вариабельностью в кровеносном русле, по сравнению с обычным человеческим [46]. Также аналог VIAject проявляет быстрое начало всасывания и своего действия, по сравнению с аналогом лизпро [36, 38].

Значительный прорыв в технологиях инсулинотерапии был достигнут внедрением в искусственные системы непрерывных датчиков глюкозы [64]. Так, появилась действующая модель искусственной поджелудочной железы, которая дала возможность значительно улучшить лечение. К сожалению, даже использование в технике лечения непрерывных мониторов глюкозы и инсулиновых помп у пациентов с сахарным диабетом типа 1 не может всецело обеспечить достижение желаемых гликемических показателей и избежать неприемлемой гипогликемии. Искусственная поджелудочная железа обеспечивает доставку по замкнутому циклу в кровеносном русле и продолжает проходить испытания у пациентов с диабетом типа 1. Это, действительно, технологический прорыв: в упомянутом замкнутом цикле контроль уровня глюкозы осуществляется с помощью алгоритма беспроводной связи непрерывного монитора уровня глюкозы и инфузионной помпы препарата. Так обеспечивается автоматическая передача данных о перепадах концентрации глюкозы и

режиме подачи инсулина без необходимости вмешательства врача. Технологическое внедрение в систему механизма обратной связи делает её подобной естественному физиологическому механизму и обеспечивает успешное достижение хорошего гликемического контроля. Реализованный алгоритм управления в модели искусственной поджелудочной железы координирует подачу препарата в строгом соответствии с колебаниями уровня глюкозы в кровеносном русле и таким образом предотвращает повышение риска развития гипогликемии [79].

Также в искусственную систему внедрён механизм, обеспечивающий зависимость процедуры лечения и от перепадов уровня интерстициальной глюкозы, и регулятор времени подачи в системе с замкнутым контуром с интервалами от 1 до 15 минут. Разработка искусственной поджелудочной железы демонстрирует тенденции развития инсулинотерапии в будущем, которые будут характеризоваться стремлением имитировать естественные физиологические механизмы регуляции поддержания гомеостаза. В частности, регуляторный механизм на основе обратной связи, аналогичной обратной связи бета-клеток, действующей в режиме реального времени и устанавливающей тесную взаимосвязь между колебаниями уровня глюкозы и механизмом подачи препарата.

Таким путём может быть достигнута цель инновации индивидуализированной терапии. Алгоритмы, которые применяются в таким системах, включают в себя пропорционально-интегрально-дифференциальное модульно-прогностическое управление, которые могут стать наиболее подходящими из доступных различных алгоритмов. Действительно результаты испытания таких замкнутых систем многообещающие и доказывающие острую необходимость обеспечить интервальную непрерывную подачу препаратов, управляемую потоками данных от датчиков глюкозы в режиме реального времени. Доказано это небольшими стационарными технико-экономическими обоснованиями на основе применения различных алгоритмических и гормональных подходов [23]. Однако существуют ограничения современных датчиков глюкозы, которые характеризуются наличием периодов запаздывания. Применяемые датчики глюкозы производят детекцию и измерение перепадов уровня глюкозы в интерстициальной жидкости, а не в кровеносному русле, поэтому имеют место быть ошибки по причине временной потери чувствительности [23]. Попытки повысить скорость начала и продолжения действия инсулина привели к идее добавления рекомбинантной гиалуронидазы человека (rHuPH20), которое призвано значительно ускорить всасывание препарата. Кроме того, проводятся попытки применения мономерных аналогов, не способных

образовывать гексамеры [18]. Таким образом был получен сверхбыстрый инсулин, названный VIAject, характеризующийся повышенной скоростью его всасывания.

В попытке уменьшить или устранить сами процедуры инъекций изобретатели получили инновацию неинъекционного введения путём трансмукозальной его доставки. В технике такой терапии препарат доставляется буккальной системой доставки с помощью аэрозольного спрея в полость рта, отличаясь при этом от ингаляторов. Абсорбция инсулина осуществляется через внутреннюю поверхность щек и заднюю часть ротовой полости, но не через легкие. Трансбуккальная доставка облегчается использовании наночастиц, которые осаждаются для придания трехмерной структурной комфортности и когерентности. В исследованиях *in vivo* на лабораторных животных с сахарным диабетом применение трансбуккальной системы доставки позволило обнаружить эффективное поддержание стабильного профиля глюкозы в крови с последующим гипогликемическим ответом через 7 часов [85]. Буккальный спрей, апробированный на лабораторных животных (крысах, кроликах), демонстрирует достаточно высокую эффективность действия механизма доставки препарата, что является ближайшей перспективой для клинических испытаний и будущего клинического применения [87]. Оказалось, что единственной животной моделью, у которой трансбуккальная проницаемость сравнима с таковой у человека, являются свиньи. Однако существует достаточно эффективный барьер для проникновения препаратов, представленный непрерывным и изменчивым потоком слюны и прочной многослойной структурой эпителия внутренней поверхности щёк [79].

Биотехнологическая корпорация (Generex Biotechnology Corporation, Торонто, Канада) разрабатывает буккальный состав инсулина, доставляемый во внутреннюю среду организма на основе передовой технологии, именно, трансбуккальной системы доставки лекарств RapidMist [37]. Корпорация создала перспективный продукт Generex Oral-lynT, который представляет собой жидкую форму обычного инсулина человека, предназначенного для доставки со спреем-вытеснителем для прандиальной терапии диабета. Уже проведены клинические исследования, сравнительный анализ на здоровых добровольцах и пациентах с сахарным диабетом 1 и 2 типа. Разработчики и исследователи показали, что абсорбция перорального спрея находится в прямой зависимости от вводимого количества препарата и характеризуется быстрым началом и укороченной продолжительностью своего действия по сравнению с обычным инсулином, вводимым подкожно. Не менее важно то, что во всех проведенных испытаниях спрея испытуемые индивиды хорошо переносили процедуру. Однако, имеются и побочные эффекты такой

процедуры, проявляющиеся, как лёгкие, самокупирующиеся и краткосрочные эпизоды (1-2 мин) головокружения при подаче препарата как у некоторых здоровых индивидов, так и у пациентов с диабетом типа 1. Существенных сдвигов показателей жизнедеятельности и лабораторных биомаркеров, а также результатов физикального обследования не происходит [70].

Вообще, пероральная форма введения всегда оставалась труднодостижимой целью. Однако пероральный аналог имеет свои преимущества и для устранения психологического барьера у пациентов, и для улучшения иммитации естественного физиологического механизма действия через воротную вену и целенаправленно на ткань печени [7]. Необходимо учитывать, что инсулин является белком, поэтому при его пероральной доставке возникают определённые трудности, которые включают в себя и деградацию структуры белка по причине низкого pH желудка и действия различных пищеварительных ферментов в желудке и тонкой кишке. Более того, имеется основной барьер для всасывания, формируемый кишечным эпителием. Конечно, такие осложнения пероральной доставки обусловливают её сниженную биодоступность, сопровождаемую значительной меж- и внутрисубъектной вариабельностью. Очевидно, что пероральная форма должна преодолеть очень низкую абсорбцию через кишечный эпителий, а также действие протеолитических ферментов. Усилители проницаемости предназначены, именно, для того, чтоб решить эту проблему [8], а также инкапсуляция наночастиц [75] и пластыри, прилипающие к слизистой оболочке [9]. Техника, основанная на использовании микроигольчатого инжектора для раскрытия просвета (LUMI) также перспективно [1]. Это перорально доставляемое устройство обходит слизистый барьер, физически вводя наполненные препарптом микроиглы в тонкую кишку. Для решения проблемы биодоступности препаратов, вводимых пероральным путём, совершенствуются технологии на основе применения наночастиц. Наночастицы, которые служат потенциальными носителями различных терапевтических агентов при управляемой их доставке, обычно состоят из встречающихся в природе биоразлагаемых полимеров [57]. Так, в инсулинотерапии начали работать нанотехнологии, которые обеспечивают доставку гидрофильных лекарственных препаратов, таких как инсулин. Однако создание такого уровня нанотехнологий остаётся сложной задачей, которую пытаются решать, например, путём применения пролекарств: конъюгации инсулин-полимера, мицелл, липосом, твёрдых липидных наночастиц и наночастиц с биоразлагаемыми полимерами. Например, хитозан, который представляет собой катионный полисахарид и является одним из таких

биоразлагаемых полимеров. Хитозан широко применяется для приготовления наночастиц для пероральной контролируемой доставки нескольких терапевтических агентов [26, 59, 61, 68, 83]. Всё же, основное внимание разработчиков и исследователей сместилось с хитозана на полимеры производные его, которые обеспечивают удержание препаратов и улучшение их проникновение за счет усиления мукоадгезии и замедления высвобождение терапевтических агентов [21, 50]. Водорастворимое производное длительного действия [(2-сульфо)-9-флуоренилметоксикарбонил]3-инсулин [80], наночастицы витамина B12-декстрана, липидные наночастицы [20] и наночастицы пегилированного фосфата кальция в качестве пероральных носителей продолжают проходить испытания [71]. Покрытие наночастицами чувствительных к pH полимеров, растворяющихся в слабощелочной pH-среде кишечника, обеспечивает защиту инсулина от внутрижелудочной среды. Было обнаружено, что наночастицы пегилированного фосфата кальция являются отличной системой-носителем, которые обеспечивают продолжительное высвобождение препарата при нейтральном (кишечном) pH в течение более 8 часов [71].

Проходит испытания и пероральный аналог IN-105. Этот представитель второго поколения обладает повышенной стабильностью в различных условиях окружающей среды. Он является рекомбинантной молекулой человека, которая конъюгирована с полиэтиленгликолем в положении B29 через ацетильную цепь. Более того, обнаружено, что IN-105 имеет улучшенные период полураспада в пищеварительном тракте и абсорбцию на фоне сниженной иммуногенности и ослабленного митогенного потенциала по сравнению с обычным инсулином. При этом препарат IN-105 сохраняет достаточно высокую фармакологическую активность, а также обеспечивает удовлетворительный профиль безопасности и клиренса [79].

Заманчив и другой путь доставки аналогов инсулина: дыхательный. Доставка через лёгкие могла бы быть особенно привлекательной и как идеальный путь проникновения во внутреннюю среду организма. Суммарная площадь поверхности альвеол велика, а альвеолярно-капиллярная сеть даёт большие возможности всасывания препаратов. Например, ингаляторы могут быть столь же эффективны, как и ингаляторы, применяемые при астме. Для них разработали продукты, которые делятся на две основные группы: составы на основе сухих порошков и растворы, процедура доставки которых осуществляется через различные запатентованные системы ингаляторов [79].

Например, Exubera® содержит быстродействующий инсулин в форме порошка. Exubera® проходит испытания и широко изучается, как у пациентов с сахарным диабетом типа 1, так и у субъектов с сахарным диабетом 2 типа [11, 33]. Препарат Afrezza представляет собой рекомбинантный человеческий инсулин, созданный на основе концепции техносферы. Введение препарата Afrezza проводится с помощью ингалятора MannKind нового поколения под названием Dreamboat [79].

Другая система доставки препаратов, созданная на основе применения микрочастиц (2-3 мкм), названа *техносферой*. В техносфере микрочастицы формируют микросферы, которые затем лиофилизируются в сухой порошок для ингаляции [78]. Ингаляционная форма доставки – Technosphere, обеспечивает быстрое начало действия человеческого инсулина (около 15 минут). Данная система проходит испытания также для пациентов с диабетом 1 типа и 2 типа. Уже показано, что применение инсулин-Technosphere хорошо переносился пациентами при клинических испытаниях. Частота гипогликемии и нарастание массы тела при его применении не превышает эти показатели при использовании других способов инсулинотерапии. Однако отмечается побочный эффект в виде кашля. Применение ингаляционного аналога Exubera, который уже коммерциализируется, иногда связывают с развитием рака легких, но доказательная база недостаточна. Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов требует проведение долгосрочных исследований ингаляционных агентов (Technosphere, Exubera) для раскрытия возможных причинно-следственных связей между процедурами применения ингаляционных систем и потенциально вероятной возможностью канцерогенеза в ткани лёгких [79].

Совершенствование процедуры доставки во внутреннюю среду организма идёт также в направлении разработки *трансдермальных* процедур. Система трансдермальной доставки инсулина является привлекательной безыгольной альтернативой. Безигольная техника введения препарата позволяет избегать осложнений, присущих инвазивным парентеральным, легочным и назальным методам введения. Конечно, проникновение препаратов трансдермально ограничивается небольшими липофильными молекулами, поскольку роговой слой кожи представляет собой основной барьер [79].

Технику трансдермальной доставки пытаются совершенствовать путём её комбинации с ионтофорезом, ультразвук/сонофорезом, применением микроигл, электропорации, лазерной абляции и химических усилителей, Разрабатываются инновации для наилучшего обеспечения преодоления препаратом барьера рогового слоя и для повышения проницаемости кожи. Испытания трансдермальной

системы доставки подтверждают их удобство, хорошую приверженность пациентов, возможность пролонгированной терапии, предотвращение метаболизации препарата при первом прохождении через печень и деградации в желудочно-кишечном тракте. Использование микроигл открывает перспективы улучшения трансдермальной доставки препарата, которая дополнительно может быть комбинирована с другими методами: электропорацией и ионофорезом; применением различных носителей препаратов: липидных везикул, микро- и наночастиц [66]. Процедура доставки с помощью микроигл является многообещающей ещё и потому, что фактически безболезненна и нетравмоопасна [31]. Технология, основанная на применении микроигл также достаточно экономична при минимальном инвазивном эффекте. Нарушение барьера рогового слоя производится путем создания в коже каналов микронного размера. В ходе создания таких микроканалов интерстициальная жидкость заполняя их, обеспечивает наличие гидрофильных путей для доставки препарата к органам и тканям [22]. Более того, система микроигл обеспечивает доставку в эпидермис без воздействия на нервные окончания [10].

Дополнительное использование химических усилителей основано на изменении липидной структуры рогового слоя и последующем снижении его барьерных свойств и повышении степени проницаемости кожи для препаратов. Трансдермальная система доставки, комбинированная с ионофорезом, то есть с помощью приложения слабого электрического тока, тоже достаточно перспективна [12]. Приложение ультразвука при проведении сонофореза (фонофореза) также позволяет повысить степень проницаемости кожных покровов для различных низко- и высокомолекулярных соединений, в том числе и для инсулина. Однако терапевтическая ценность такого физического воздействия для улучшения доставки все ещё исследуется [73]. Следующий альтернативный способ повышения проницаемости кожных покровов основан на микродермабразии путем повреждения или удаления внешнего рогового слоя [6]. Микродермабразия существенно повышает степень проницаемости кожи для доставки препаратов [5].

У разрабатываемых в настоящее время аналогов стремятся варьировать скорость и длительность фармакологического действия, создавая сверхбыстрые и сверхдолгосрочные аналоги. В ходе разработки базального инсулина необходимо обеспечить уменьшение последующей гипогликемии и повышение гибкости в выборе времени дозирования путём создания более длительного и плоского профиля действия. Создаётся быстродействующий инсулин (RAI),

обеспечивающий более быстрое начало и завершение гипогликемического действия [57].

Управления по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов (FDA) одобрило использование аналога гларгина U-300 (Sanofi). Гларгин U-300 (Sanofi) стал первым одобренным базальным инсулином сверхдлительного действия. Преимущество, которым удалось наделить эту концентрированную форму, по сравнению с гларгином ED-100, состоит в обеспечении долгосрочности действия и постоянного, равномерно распределенного гипогликемического эффекта. Введение препарата всего лишь один раз в неделю позволяет значительно снизить нагрузку на инъекционный базальный инсулин. Novo Nordisk разработал аналог 287 [57]. Уже было проведено исследование его фармакокинетики и фармакодинамики и базального инсулина при введении один раз в неделю у зрелых пациентов с сахарным диабетом 2 типа (NCT0214886) и 1 типа (NCT03766854). Также проводятся его испытания в комбинации с семаглутидом (NCT03789578). Пероральный базальный аналог 338 (Novo Nordisk) характеризуется достаточно высокой степенью контроля уровня глюкозы таким же, как и инъекционный гларгин при их применении у зрелых пациентов с сахарным диабетом 2 типа [29]. В случаях, когда необходимая доза препарата должна быть слишком высока для обеспечения контроля уровня глюкозы, аналог выбраковывается. Так, Novo Nordisk прекратил разработку этого типа 338. Создан ещё одина форма – ORMD-0801 (Oramed Ltd.), который проходит испытания на зрелых пациентах с сахарным диабетом 2 типа [30]. Испытания подкожных форм свидетельствуют о развитии периферической гиперинсулинемии. Ещё одно осложнение было выявлено в ходе испытания базального инсулина peглиспро (Lilly), представляющего собой пегилированную молекулу, разработанную для целенаправленного воздействия на клетки печени; это повышение уровня триглицеридов и трансаминаз [35]. Поэтому разработка пеглиспро также была прекращена.

Уже есть успехи и в разработке ультрабыстрого инсулина LY900014 (URLi) (Eli Lilly), подвергаемого испытаниям на пациентах с сахарным диабетом 1 и 2 типа. Результаты были представлены на научных сессиях Американской диабетической ассоциации в 2019 г. [16, 17, 39, 52, 58, 60]. Испытания URLi демонстрируют более низкую частоту гипогликемии в период > 4 часов после еды и более высокие уровни глюкозы через 1 и 2 часа после приёма пищи в тесте с едой, по сравнению со сверхбыстрым аналогом лизпро. Двойное слепое 26-недельное исследование сверхбыстрого лизпро на когорте зрелых пациентов (n = 1222) с сахарным диабетом 2 типа продемонстрировал его достаточно высокую эффективность и безопасность по сравнению с

лизпро. Инсулин BioChaperone (BCLIS; Adocia) содержит новый эксципиент с модифицированной молекулой олигосахарида, BioChaperone BC222 , для обеспечения более быстрого всасывания, а также цитрат для ускорения всасывания [2, 4]. Появился уже аналог BioChaperone Pramlintide, разработаный Adocia [65]. Xeris разрабатывает аналог с повышенной стабильностью конформации [82].

Итак, технологии ближайшего будущего, применяемые для инсулинотерапии, будут обеспечивать быстрое и ультрабыстрое действие новых аналогов [3]. Ведётся этот поиск и в фауне у животных из дикой природы. Так, было обнаружено, что в организме улитки-конус, которая охотится на рыбу (*Conus geographus*), вырабатывается ядовитая форма инсулина. Такую мономерную форму улитка-конус выделяет в воду для того, чтоб вызвать гипогликемическую реакцию у своей жертвы. Было обнаружено ещё семь других форм инсулина с уникальными последовательностями аминокислот у родственных улиток. Появилась идея испытания этого эффекта; несмотря на их структурные различия в молекуле, они способны связываться с рецептором инсулина человека, хотя и с более низким сродством, чем человеческий [3]. На моделях диабета у мышей и рыб было выявлено, что эти мономерные препараты действуют при более низком уровне глюкозы в крови животных. Оказывается мономеры потенциально могут обеспечить укорочение задержки всасывания, происходящей по причине распада гексамера на мономер, который имеет место у современных аналогов для подкожного введения [57].

Перспектива на будущее методов инсулинотерапии видится и в совершенствовании печёночно-направленных аналогов. Так был разработан инсулин лизпро (Diasome Pharmaceuticals, Inc.). Он служит для подкожного введения молекулярного соединения, биотин-фосфатидилэтаноламина в фосфолипидной матрице, пассивно связывающего ~100 молекул инсулина, воздействие которых нацелено на гепатоциты [53]. Такая система для подкожной доставки базируется на концепции тонко контролируемого высвобождения его перепадами уровня глюкозы [57].

Один из подходов к обеспечению чувствительности к глюкозе заключается в модификации самой молекулы инсулина. Так, созданный аналог MK-2640 представляет собой молекулу, которая гликозилирована для обеспечения возможности связывания и выведения маннозным рецептором C типа 1 (MRC1) при сохранении действия рецептора инсулина [56]. К сведению, глюкоза обладает конкурентным связыванием с MRC1, поэтому при высоких концентрациях глюкозы меньшая часть аналога выводится через MRC1. Большая часть остаётся доступной для передачи сигналов инсулинового рецептора, тогда как при низких концентрациях глюкозы

большая часть аналога выводится из организма, что приводит к снижению степени связывания инсулиновых рецепторов и ослаблению передачи сигналов [51].

В технологии доставки может использоваться инкапсуляция препарата с контролируемой подачей биомиметических систем. Разрабатываемые матрицы для переноса его демонстрируют различные вариации: гидрогели, везикулы, микро- или наночастицы, способные инкапсулировать, а затем высвобождать инсулин за счёт набухания, сжатия или изменение пористости. В этих системах работает биомиметический механизм чувствительности к глюкозе, основанный на свойствах глюкозооксидазы; белков, связывающих глюкозу (лектинов, конканавалина А) или фенилборных кислот (ФБК) и их производных [84,88]. В непрерывных мониторах для пропорциональных амперометрических сигналов для определения уровня глюкозы используются те же самые молекулярные реакции.

Однако глюкозооксидазный подход имеет недостатки, обусловленные наличием потенциальной иммунной реакции на ксеногенный фермент, а также локальной токсичности из-за побочного продукта пероксида водорода и естественной деградации фермента с течением времени [88].

Разработчики будущих методов терапии сахарного диабета постоянно ищут пути решения определенных проблем, прежде чем перейти к клиническому внедрению. Главные из них: недостаточные профили высвобождения инсулина, отсроченная реакция, утечка, плохая биосовместимость и недостаточное накопление материалов-носителей [88]. Несмотря на все достижения и в создании новых аналогов, и в инновации систем доставки препарата и изменения скорости и сроков фармакологического действия, проблем в будущей инсулинотерапии всё ещё останется много. К таким проблемам относятся: постпрандиальная гипергликемия по причине отсроченного начала введения подкожно [24], повышенный риск гипогликемии [25], нарастание массы тела [47], травмоопасность инъекционной терапии [69] и стоимость процедур [41].

В недалёком будущем диабетологии будут представлены совершенные технологии терапии сахарного диабета, но для победы над ним предстоит огромная работа по непрерывной разработке, совершенствованию и внедрению сверхсовременных технологий.

INSULIN

HISTORY AND EVOLUTION

PREFACE TO THE THIRD EDITION

Since I wrote two books in 1996 (in Romanian and English), many new documents have accumulated concerning Paulescu's scientific activities, as well as events in Toronto, at Eli Lilly in Indianapolis, USA, in Britain and in Copenhagen (at Novo Company). Under the latter, the strongest proposals were made (hastily and with less blame) for the Nobel Prize in 1923.

In Michael Bliss's work there is a very brief mention of the visit of August Krogh and his wife Maria Krogh to Toronto from November 23 to 25, 1922. radically divert attention from the true discoverer of insulin, N. K. Paulescu. His work was not known to A. Krogh, because his field of research was peripheral circulatory physiology (for which he received the Nobel Prize in 1920). His visit to Toronto in November 1922 was unplanned and triggered by his wife's situation. Not long before, she had developed diabetes and was seeking treatment. The Nobel laureate usually lectured the following year (in this case 1921) in Europe and the United States, but not in Canada. Had the trip taken place in 1921, he probably would not have had the opportunity to learn about a possible cure for diabetes. Because of the illness of one of his children, the visit was postponed until 1922, when it was decided that his wife Mary would accompany him. During the trip, which took place near the end of the year, information began to appear in the press that some encouraging results were emerging from the University of Toronto regarding the use of pancreatic extract for the treatment of diabetes. What was expected at this time was not an announcement, but the results of a study on this topic proposed by Eli Lilly. August Krog asked if they could nevertheless visit Professor Macleod in Toronto. Jocelyn contacted Macleod, who was thrilled to meet the Kroghs, and Marie insisted that they arrive as soon as possible. In Toronto, Macleod hosted them in his luxurious apartment, and one can imagine that the main subject of discussion was diabetes, obviously from Macleod's point of view. On this occasion, the Crogs visited a department where treatments were given with a new extract, originally called "Ilethin" or "Isletin." It was at Macleod's suggestion that the name "insulin" was used, probably in memory of a suggestion made in 1909 by the Belgian physiologist Jean de Meyer (1878-1934). It was also used at a conference he held at the American Medical Association on May 3, 1922. No one knows the details of Krogh's discussions separately with Macleod and Banting. It is clear that the latter presented a different version of things without mentioning that the extract he used was produced exclusively by Collip. Augustus Krogh could not meet either Collip, who, having been viciously attacked by Banting, left town, or Best, who left to become engaged to the future Mrs. Best. Marie Krogh appears to have had her

insulin checked, which proved effective on her glycemia, despite some unpleasant local reactions.

It is worth mentioning that during his conversations with Macleod, Krogh asked him if he could get the rights from the University of Toronto to produce insulin also in Copenhagen, knowing the enthusiasm and hard work of Hagedorn (a diabetologist from Copenhagen). The positive response to Krogh's request was a mere formality for Macleod. At Macleod's request, this approval was quickly granted in writing by the newly formed "Insulin Committee" at the University of Toronto. The protocol was quickly given to Hagedorn, so by the time they returned two weeks later on the boat Hagedorn had already perfected the technique of insulin isolation with significant adjustments to the extraction method used by the Canadians. This explains why in 1923 the best and cheapest insulin was the insulin produced by NOVO in Copenhagen.

These circumstances explain why in early 1923 August Krogh was the leading voice in the proposal to award the Nobel Prize to Canadians Macleod and Banting, in that order. Banting reacted violently, saying that if the order of the proposal (Macleod, Banting) did not change, he would withdraw the nomination. Such a reaction has never happened in the history of Nobel Prize winners, but for reasons that are unclear, the nomination was finally made for Banting and Macleod. In my opinion, the nomination of August Krogh was made by him in good faith and apparently somehow in gratitude for the fact that Copenhagen is also allowed to produce insulin. I don't think he had any doubts about this choice until his death, since he had no opportunity to consult any of the works of Paulescu or any other researcher who had investigated the subject. Indeed, all his efforts after 1922 focused only on the development and production of insulin in Copenhagen. He completely abandoned other research in the field of physiology, for which he received the Nobel Prize. He was unaware of the many adversities that had occurred in Toronto's Crabgrass.

New and interesting elements appeared in Eli Lilly's (1885-1977) monograph, J. M. Madison's Life, published in 1989, which discusses the relationship between science and the pharmaceutical business. The relevant paragraph is reproduced below:

"Insulin was the most important drug in this transitional period and in the history of the company that did more than any other drug or process to make the Indianapolis firm one of the largest pharmaceutical manufacturers in the world. It brought prestige and profit. And it also gave company managers and scientists the experience and confidence that prompted them to actively seek new drugs and new ways to produce them. It was, as one employee later recalled, like "we got our first pair of long pants in 1922." But insulin alone did not bring about change. Behind the success of this single drug were years of company growth and development. Particularly

important was the research initiative begun in 1919 and marked by the hiring of Clowes. And important overall was the gradual improvement in manufacturing capabilities that flowed from Eli Lilly's long and persistent pursuit of systematic management. Without these preparations, the Indianapolis company would not have been ready for the long journey to Toronto. "It was," Lilly later recalled, "as if we were pushing ourselves to the point of readiness only to participate in this momentous event.

From Bliss's work, we can clearly see the promise Clowes, Lilly's director of research, made to Banting that they would urgently organize a multicenter study in the United States and Canada, led by him and the Toronto team, to be a solid foundation for their Nobel Prize proposal. Clowes realized from the beginning that the University of Toronto supported the Canadian Banting over the Scotsman Macleod. For Close, Banting was the right man at the right time. He saw only the commercial side of the problem, which is only natural for such a pharmaceutical company. The book, written by Eli Lilly, makes no mention of this relationship and its significance because they did not want these unethical negotiations to be known.

Another source of information was offered by Barbara Collip Wyatt, Collip's second daughter, whom I met in Toronto and to whom I offered a copy of the book, Rediscovering Insulin. The letter is cited below and reproduced at the end of this book with her signature.

CJ WYATT, M.D.
BARBARA C. WYATT, M.D.
January 27, 1997.
Dr. C. Ionescu-Tîrgoviste
ul. Boteanu 3B, sq. 5
Bucharest 1 Romania
"Dear Dr. Tîrgoviste,

Last week my priority and pleasure was to review your book "Rediscovering Insulin," which you so kindly gave me in Toronto on October 6, 1996. After returning to Rome, my husband had to have an angioplasty. He had a 4-vessel bypass surgery in 1988. One of the grafts had closed and the other vessel had narrowed, so a balloon procedure was performed (a stent was inserted into the prosthesis and the other vessel was cleared with a balloon). He is now feeling quite well.

I was delighted to learn from the book about your distinguished career, and I am so glad that you found me in Toronto and personally handed me the book with your greeting and signature. I appreciate your appreciation of my father's contribution to insulin research in Toronto. He was a most dedicated and hardworking investigator; also a very humble and

reserved, and a very caring man. His family was of paramount importance to him as he attended many scientific meetings and visited other laboratories. After graduating from medical school at McGill, then interning and serving in the Royal Canadian Army Medical Corps, I got married and then spent a year working in my father's lab, earning my MSc. degree (doing cancer research there). Then, at the very time that Dr. Collip left McGill to attend the University of Western Ontario, my husband and I moved to the United States. This September we will be fifty years old in Rome.

I am enclosing a reprint from "Biographical Memoirs of Members of the Royal Society," entitled "COLLIPE JAMES BETRAM, 1892-1965," which I am sure you will find exhaustive and informative. You may be interested to know that he was the first of three (Banting, Best and Collip) to be elected a Fellow of the Royal Society of London. As you will notice, he also received honorary degrees from Oxford, the University of London, England, and Harvard University in the States, as well as many Canadian universities.

I am also enclosing some of the pictures you asked for. I hope we can keep in touch. Best wishes for a happy, healthy and successful New Year 1997!

Regards,
Barbara Collip Wyatt."

I found other information in the booklet "Biographical Memoirs of Members of the Royal Society," published on the occasion of Collip's election to the Royal Society of London. I got it from his daughter as well, as can be seen in her letter. To this may be added two statements made by Collip concerning the discovery of insulin, viz: "all the insulin used in Toronto in 1922 was produced by himself," in other words, one that was prepared according to his protocol; the second was that "The truth about the discovery of insulin will appear after we are all dead." He said this because he knew that each of the four members of the Canadian team had a different version of insulin discovery.

Michael Bliss's new view of what happened in Toronto in 1920-1923 was published in 1993 in the Journal of the History of Medicine and Allied Sciences, vol. 48, c. 153-174. Here is an account of Charles Best's rewriting of the history of the discovery of insulin, which he modified in a grotesque manner, with much of the data taken by Bliss in his 1982 paper. Unfortunately, the 1982 version remained the primary source of information, including many of the fakes promoted by Best in his many public appearances.

Additional data from Copenhagen, London, and Indianapolis will be included in another paper, which we are already planning.

In doing so, in addition to Paulescu's discovery of insulin, we must take into account the numerous medical priorities he published in various journals from Paris and Liège, to substantiate my often stated claim that N. Paulescu can be considered the greatest European innovator in physiology in the second half of the 19th century. It is well known that research in all areas of physiological science encountered a strong obstacle due to the two world wars that took place in Europe.

For the members of the European Union and for the solidarity of all scientists in this important territory of civilization, it would be a source of pride to know the truth about the discovery of insulin. This truth states that the discovery of insulin was made in Europe, in Bucharest, and even the name "insulin" was borrowed by Macleod from the Belgian physiologist Jean de Meyer, who proposed its final discovery in 1909.

Prof. C. Ionescu-Tîrgoviste

PREFACE TO THE SECOND EDITION

Four months ago, when I finished writing this work, I did not think that I would be required to cut my nights short so quickly to prepare the second edition. This edition is really new, as it contains many modifications and additions to the first. They were made with the idea that in two weeks the second edition should be presented in Toronto between October 6 and 9 at the "International Research Symposium on Beta Cell Function and the Action of Insulin," under the title 75th Anniversary of PRESENTATION. INSULIN DISCOVERY is scheduled to take place.

I first saw the announcement of this reunion at the IDF Congress in Kobe in November 1994, when I assumed that the celebration under discussion would be dedicated to Paulescu, the discoverer of insulin, and Collip, Macleod, Banting, and Best, who transferred this discovery to human therapy. On the cover of the preliminary program, I was surprised to notice that only four Canadians were pictured on the cover in the following order: Banting, Macleod, Best, and Collip. I recall that 75 years ago in September-October 1921, in Toronto, the fiercest battle in the history of science began between the four members of the Canadian group. Unfortunately, the battle took place not in the laboratory for the discovery of insulin, but in the dark, behind the scenes of the University of Toronto, where the jewel of Paulescu had been carefully hidden.

Disagreeing with the sharing of the jewel, the strange Canadian group quickly broke up, Collip, full of fear of Banting, retreated to Alberta, and Macleod withdrew in disgust from a place where the air had become intolerable to him, to Aberdeen.

Only Banting and Best remained. The former died in a tragic accident in 1941 without making any significant scientific contribution, leaving the impression that the discovery of insulin, for which he is credited, was an accidental event in his adventure-filled life.

Carrying a heavy burden on his soul, Best passed away in 1978, missing the chance given to him by fate in 1969, that is, to right the wrong he had done more than half a century earlier to the famous Romanian physiologist N. C. Paulescu. who had already become a legend and a martyr on the sacred altar of science. In a private letter written to Prof. Paulescu, he (Charles Best) was "very sorry for the error of their translation," but he never publicly made the necessary official correction in his many speeches.

This fall of 1996 was the season of Paulescu. I had felt it just two weeks earlier, at the European Diabetes Congress in Vienna, where available copies of the first edition of this work could not satisfy the desire of scientists to know the truth.

In 1941, Collip prophetically said that the truth about the discovery of insulin would be revealed through papers after they were all dead. This work offers those interested the "Testimony of the Birth of Insulin," signed by Paulescu on August 31, 1921, which until now has been carefully concealed by Canadian historiography. Scripture says, "You shall know the Truth, and the Truth shall make you free." The truth contained in this book carries the message: There are no conquerors, only conquerors.

Paulescu cannot appropriate the credit of the Canadians, nor can the Canadians appropriate it. As some pundits said 75 years ago, "in insulin there is enough glory for everyone: both Paulescu, who discovered insulin, and Collip, Macleod, Banting, and Best, who made possible the first successful use of insulin in humans."

PART FIRST
EVENTS
FORESHADOWING THE DISCOVERY OF INSULIN

A Call to Truth
Amicus Plato, sed magis amica veritas.
Plato is my friend, but Truth is greater.
(Aristotle's Nicomachean Ethics)

Truth is within a small and reliable compass, but error is enormous
(Henry St. John Bolingbroke, "Reflections on Exile")

Lies walk in the light, and truth puts on its boots.
"Almost" and "Very Close" rid many of the lies.

Mendacem memorem esse oportet.
A liar must have a good memory.
(Quintilian, The Institutional Oratorio)

Chapter 1.

An unorthodox confession

I would like, first of all, to thank the unforgettable I. Pavel and Dr. C. Angelescu, who believed in me enough to pass the baton of the battle for Paulescu along with the documents that help complete the "Paulescu case. This baton, which they received from Ian Murray in 1974, I carried through to the 75th anniversary of Paulescu's 1921 discovery of insulin. In this work, the ever-young Professor Stefan Milcu, in his over 90 years, is a constant irritant. He characterized my Romanian book, "Insulin: The Medical Discovery of the Century belongs to the Romanian N. C. Paulescu" (1996) in the following words:

"A quarter of a century ago, together with Prof. I. Pavel, I began the first actions to establish the immutable truth: insulin was discovered by our great physiologist, N. C. Paulescu. At one time we won one battle, but the battle went on and continues to this day. This work, written by one of my students on the basis of new and historically valuable documents, is a testament to that battle. The reader will be convinced that Paulescu will remain a first-class star in the firmament of medical science in this century.

I thank Dr. Lawrence Nwabudike, a young Nigerian physician here in Romania specializing in dermatology, who happened to be sent by providence to assist me in the English translations of this book, offering me occasionally to temper my intolerance toward those who cause many obstacles in my life. way to prove Paulescu's merit in discovering insulin. This is why Banting, Best, and Macleod's accusations of "qualified theft," against which there is insufficient evidence, have turned into a debate about the ethics and morality of scientific research. It so happened that on one of our long days together, he brought a book called The Long Walk to Freedom, written by Nelson Mandela, which reinforced my sense that with persistence and wisdom, it is possible to win the truth on a long-disputed issue. Just as this book has been recognized as "one of the most unusual political stories of the last century," the story of insulin will be one of the most unusual scientific stories of this century.

I am grateful to Professor C.G.M.M. Alberti, who, in the preface to our book "Acid-Base Balance," gave me the impetus when he wrote the following in 1978:

"Romania already had the experience when the 'you he' bypassed the workers. The classic example is Paulescu, who had insulin in his hands many years before Banting and Best, but publication was delayed because of World War I. Although his publication eventually preceded that of Banting and Best, it was in a French journal little known to English-speaking scientists."

I take this opportunity to thank him for these fine words he wrote nearly two decades ago.

Thanks to their interest in the process of proving Paulescu's place in this epic discovery, I thank Prof. R. Koretz (Czech Republic), R. Luft (Sweden), H. Lestrade and G. Catelino (France), L. Krall (USA), M. Berger (Germany), P. Lefevre (Belgium) S. Bajaj (India) and many others.

I regret that, despite the exchange of ideas with Michael Bliss in our correspondence between 1989 and 1991, he did not radically change his view of Paulescu's outstanding contribution to insulin discovery. This reinforced my belief that the failure to recognize Paulescu's priority in the discovery of insulin was due to a poor knowledge of the work of the great Romanian physiologist, even Michael Bliss, who made the serious mistake of mentioning somewhere in his book that Paulescu had the wrong idea about the pathogenesis of diabetes, which to me is a real sacrilege.

By including Paulescu before Banting, Best, Macleod, and Collip among the "discoverers of insulin" in a chapter he wrote in The Diabetes Textbook, edited by J. C. Pickup and J. Williams in 1993, I believe that he has partially succeeded in correcting the distortion of Paulescu's role in the epic discovery that he made in his monograph published in 1982. I regret that Pickup was unable to attend the XXII Romanian Diabetes Congress, May 23-26, 1996, which was dedicated to the present celebration of the 75th anniversary of the discovery of insulin. He could also have participated in the unveiling ceremony of the plaque on the Paulescu Memorial House, which was held in an atmosphere incredibly sacred for the end of this outrageous millennium. After the meeting we will have in Toronto (in 1996), when it will be the rushed 75th anniversary of the clinical use of insulin (which was not to take place until 1997), I hope that we can synchronize our future. We cannot shift this obligation (at least I can't) to the researchers of the third millennium, who might ask why we have not fulfilled our duty, which is the consequence of the events of our century. Why should we be counted among the culprits for delaying the truth about this discovery when the centennial of that discovery will be celebrated in 2021? As Levellin Barker said:

"There is enough glory in insulin for everyone," both for Paulescu, the discoverer of insulin, and for the distinguished Canadian team that put this great discovery into practice.

I thank young intern artists Anamaria Ionescu (my youngest daughter) and Roberto Apati for creating the portrait of Paulescu and the cover and illustrations for the book. Loreta Ionescu (my eldest daughter recently graduated from medical school) expressed her desire to take up the baton of Paulescu's battle under the protection of her mother and my wife, Camelita Ionescu (a pediatric endocrinologist). Her father, Professor Barbillian Nicolae, was one of Paulescu's students and one of two in his group to

receive the maximum score on a difficult exam in physiology in his second year of medicine. This happened in 1915, just as Paulescu was conducting his experiments with pancreatic extract. I received much oral information from him about Paulescu and that period, but they have no place here in a book based on written documents. In addition, I thank Mr. Victor Kollek and Mr. Nicolae Jeaman for their efforts in arranging illustrations of the 12 most important experiments of Paulescu, which clearly show the physiological effects of insulin (pancrein).

I wish to thank Mr. Eugene Bara, director of Romtrans and BRD, for their financial and technical support, which made it possible to publish this work in a short time and in acceptable quality.

Chapter 2.

Introduction

The story of the discovery of insulin is interesting not only for tracing the chain of events necessary to uncover the well-hidden mystery of life, but also for the problems associated with the ethics and people of science, and for the lessons we can learn. From the struggle that took place in Toronto over the appropriation of this great discovery.

In fact, simplifying, this discovery was no different from other great discoveries. After long and arduous work, carried out with tenacity and exceptional professionalism, on August 31, 1921, the eminent Romanian physiologist N. C. Paulescu published a major paper in which he announced the discovery of the much sought-after antidiabetic pancreatic hormone, which he called Pancrein.

All of his published data on the physiological features of this hormone were subsequently confirmed in every detail. The conclusion of this article has been conceived in such a way that it can be regarded as the "Birth Certificate of Insulin." These will be presented in Prologue 1.

The events that followed this great discovery were directed toward obtaining a form of insulin that could be administered to humans. The battle for this was fought in both Bucharest and Toronto. In Bucharest this battle ended on April 10, 1922, when Paulescu received a patent entitled "Pancrein and Method of Production," which we will present in Prologue 2. Although the scope of this patent was clear, i.e., the production of a pancreatic extract that could be controlled in humans, unfortunately he was not able to put it into practice.

On January 16, 1922, in Toronto, the brilliant biochemist Collip, under the direction of Macleod, successfully achieved the purification of an extract suitable for human ingestion. With this extract, Campbell, another member

of Macleod's team, conducted the first successful human control on the famous Leonard Thompson on January 23, 1922.

Since there were only five months between August 31, 1921 (the time of the discovery of insulin) and January 23, 1922 (the first successful use in humans), many researchers have confused these two completely different events by thinking they were one and the same. This confusion has been skillfully cultivated by Canadian diabetes historiography in favor of Canadians for obvious reasons: to take full credit for both events under the name of insulin discovery.

In Canada, because of the bitter "life-or-death" battle that took place in Toronto's "crab basket," things were much more complicated, as we will show in Prologue 3 and in other chapters of this book. These events were the subject of a detailed and competent analysis in Bliss's famous book, The Discovery of Insulin. I apologize to Bliss if, in my position as a diabetologist rather than a historian, I make the necessary corrections to establish the Truth, which cannot be otherwise. The revelation of it may be delayed, but by no means should it be avoided.

I have tried, as far as possible, to make my point either on the basis of existing documents or on the basis of the arguments generously presented by Bliss in his work. This is the reason for the numerous references I have made to his work, based on documents in Toronto that I did not have access to.

Even this is not the definitive account of the discovery of insulin, but it will help supplement the "insulin dossier" with new and important documentation that Bliss could not become familiar with at the time he was writing his book, such as the contents of Paulescu. for his "Pancreine" patent or references to Paulescu's work by Macleod in 1926, clearly showing that the entire Canadian team already knew about and was fully aware of the Paulescu work in the summer of 1921.

New data may emerge by examining the archives of the work in Paris, where Paulescu worked, by scrutinizing the few documents left in Bucharest after the destruction wrought by the Communist era, and the archives of Scott, Murlin, and Cushing, scholars who all had close relationships with Paulescu.

In gratitude for Paulescu's thesis on the brain's pituitary gland (1908), the legendary Harvey Cushing (born the same year as Paulescu) sent him the following photograph, beautifully autographed.

Cushing considered the technique of transvisceral pituitaryectomy described by Paulescu in this monograph to be the greatest contribution to the field.

Chapter 3.

Basic Prologues.

Prologue 1.

Professor Pierre Lefebvre, formal president of the International Diabetes Federation, recently stated that the discovery of insulin ("begun by Paulescu and completed by Banting and Best in Toronto in 1921") is the greatest discovery of this century and one of the greatest discoveries of all time (108). However, as can be seen, Paulescu is referred to from 1921, while Banting and Best are not, since their first publication did not appear until 1922. From this point of view, this quote is only partially correct. Since the date of the discovery of insulin could no longer be changed from 1921, Lefebvre sought an ambiguous formulation for fear of offending Canadians.

The discovery of insulin meant solving one of life's most closely guarded mysteries. It required a titanic effort involving numerous researchers, noted in recent times by Claude Bernard, Langerhans, Lancereaux, Minkowski, and Paulescu. The latter in three separate publications, dated late 1920 (Volume 2, Textbook of Medical Physiology), July 23, 1921, in Compte Rendu de Societe de Biologie de Paris, and finally August 31, 1921, in International Archives. de Physiologie," brilliantly demonstrated the presence of an antidiabetic hormone in the pancreas, thus anticipating its clinical application.

As will be made clear, the discovery of insulin was made exclusively in Europe through work begun in Paris, inspired by the data obtained by Lancereaux and Minkowski. They were completed by Paulescu in Bucharest through the application of impeccable physiological reasoning, and his results were finally published in Liège in one of the most prestigious physiological journals of the time.

The documents supporting this claim are irrefutable and can be found in this work, which corrects the preconceived notion of Paulescu's contribution to this great discovery made by Canadian historian Michael Bliss in his work "The Discovery of Insulin" [35]. This work gave me a lot of information about people, places, and events that took place at a great distance from me. I have quoted many passages important for understanding the events that preceded the discovery of insulin, and especially those that followed that discovery and led to its use in therapy.

It is pertinent here to make a comment about the timing of the discovery of insulin. Michael Bliss went to great lengths to convince us that this moment coincided with the successful therapeutic use of insulin. If that were true, the anniversary of the discovery of insulin should have been January 23, 1922, because it was Collip who produced the first purified

pancreatic extract, and Campbell was the physician who first administered this pancreatic extract, because this occurred in late January 1922.

According to the unwritten code of scientific research, a discovery is marked by the demonstration of a previously unknown structure, substance, or phenomenon defined by precise and reproducible characteristics that subsequently become part of the classical scientific heritage. The moment of discovery is marked by the date of its publication.

In the case of insulin, these criteria were clearly met by the work of Paulescu, which was published in the most widely known physiological journal of the time, in which also the celebrated Maurice Arthus (1862-1945), a French physiologist naturalized in Switzerland, described in 1903 the phenomenon of local anaphylaxis (the Arthus phenomenon); Jules Bordet (1870-1961), Belgian biologist, discoverer of many microbes and author of the serological reaction for syphilis (Bordet-Wassermann); W. Einthoven (1860-1927), Dutch physiologist, Nobel Prize winner for his description of the electrocardiographic technique; Louis Lapic (1866-1952), French physiologist who made a great contribution to the study of electrical excitability of nerves; I. P. Pavlov (1849-1936), Russian physiologist, Nobel Prize winner for his studies of conditioned reflexes; Charles Richet (1850-1935), French physiologist, Nobel Prize winner for his studies of humoral immunity; and many other works in the editorial board. Eugen Glay and Emmanuel Hedon, whose contributions to the fundamentals of endocrine pancreatic secretion we will discuss in detail later, were also on this board, along with Paulescu, who was a member from 1921 to 1931. Could such a journal have been then little known or second-rate, as the Canadians tried to make us believe?

As for the quality of the work published by Paulescu in his monumental work, A Study of the Role of the Pancreas in Nutrient Absorption, it surpasses anything written in the field of endocrine secretion of the pancreas not only before 1921, but even before 1921 1923. One aspect of Paulescu's genius that is easy to ignore was his demonstration of the action of pancreatic extract on all intermediate protein, carbohydrate, and lipid metabolism as it is now known. This is the source of the inspired title of his writings. No scientific group will ever be able to refute even one of Paulescu's claims. They are made on the basis of clear and precise experiments. In terms of basic research related to the physiological and pharmacodynamic characteristics of insulin, all the papers by Canadians published in 1922 and 1923 cannot characterize endocrine secretion of the pancreas in the way that the Paulescu papers do.

The last aspect concerns the dates of publication of the articles. If we take as a reference point the publication of Paulescu's most famous and complete article of August 31, 1921, the first Canadian article in February 1922 precedes by more than 6 months. This interval reaches one year if we

take into account the data published by Paulescu in the 2nd volume of the Textbook of Medical Physiology in late 1920 in French and distributed by the Vigo publisher in Paris.

The value and chronology of the discussed works show that the only discoverer of the pancreatic extract is none other than N. C. Paulescu.

To close the discussion on determining when insulin was discovered, I will categorically discredit Bliss's point of view by presenting an excerpt from a letter sent by Collip to G. M. Tory, president of the University of Alberta, on January 8, 1922:

"At present my task is to isolate, in a form suitable for human control, a principle possessing such miraculous powers, the existence of which many have suspected, but no one has so far proved. If the substance works in humans, it will be a great boon to medicine, and if it fails, at least a milestone has been added in the field of carbohydrate metabolism."

From this we can see that, unlike Bliss, Collip clearly understood the difference between the discovery of insulin and its clinical application.

An additional argument can be drawn from the "September 1922 quarrels" of the Toronto group. Banting and Best acknowledged that Macleod's significant contributions were made after February 1, 1922, when, according to Banting and Best, insulin had already been discovered. During the period in question, all of their experimental work was done exclusively on animals. Consequently, Bliss's claim that insulin was only discovered when it was used in humans is unfounded.

This work was written by a Romanian diabetologist who, until recently, had neither the time nor the opportunity to deal with such a complex historical topic. Personally, I have not had the opportunity to meet any of the main characters chosen by fate to participate in the tragedy, drama, or melodrama (whichever term is most appropriate) about the discovery of insulin. However, I have met many who knew either Canadians or Paulescu. I became acquainted with a small part of Paulescu's scientific legacy, which, for political reasons, was completely banned during the communist dictatorship era. During this period, valuable archives containing his personal notes and laboratory journals were destroyed. This would have made it easier to track his activities "day by day, dog by dog," as Bliss, a gifted historian who also benefited from a methodology of historiography with which I am not familiar, did for Canadians.

Deeply involved in daily clinical activities, the only moments available to me to immerse myself in Paulescu's legacy were nights and weekends spent with Dr. Lawrence Nwabudike, a young dermatologist from Nigeria who is very concerned about ethics and morality. His presentation on the anniversary of the discovery of insulin in Bucharest, May 23-26, 1996, is included in Appendix 1. It was to the despair of my wife, also an

endocrinologist, who patiently accepts and supports devoting the many hours we have to spend together to my work.

In any case, I am satisfied that, after many years full of doubts, I have successfully added to the Paulescu Dossier some additional data, which are not present in the valuable works of Ian Murray, Henry Lestrade, Eric Martin, Ion Pavel, Stefan Milcu, Constantin Bart, C. Angelescu, Rudolf Korets and many others, whose names can be found at the end of this book.

I would like to state that the Paulescu Dossier remains incomplete, since the data on his period of activity in Paris are insufficiently researched. A study of the archives of Lancereaux, Dastre, Rainier, and the Hotel Dieu and Notre Dame de Perpetuel Secours hospitals, where Paulescu worked for many years, can shed light on important information about his early scientific career.

By analyzing his many publications, I gradually came to the conclusion that, because of his substantial contributions in the fields of endocrinology, diabetology, and general physiology, Paulescu could be considered one of the most outstanding physiologists of this century.

This recognition, albeit posthumously, will serve as a stimulus for young researchers, who are threatened by the disease we have designated as "Banting's syndrome," that is, the disease of "quick-fix fame," based on the Machiavellian principle "the end justifies the means, to honest work.

To paraphrase the words of the French philosopher André Malraux.

"The science of the next millennium will either be ethical and moral or not at all."

Chapter 4.

Prologue 2: The Birth Certificate of Insulin

After a long period of experimental research, on August 31, 1921, Paulescu published in Archives Internationales de Physiologie a monumental article entitled "A Study of the Role of the Pancreas in Nutrient Absorption," whose miraculous conclusions can be seen as evidence of the birth of insulin. "Registration" of this birth certificate was made in Liege and Paris, at the headquarters of the aforementioned famous international journal. The contents of this birth certificate are as follows.

"I. If an animal with diabetes caused by removal of the pancreas is injected with an extract of the pancreas into the jugular vein, we observe:

(a) a reduction and temporary suppression of hyperglycemia, which may be replaced by hypoglycemia and a reduction or even temporary suppression of glucosuria;

b) Significant decrease in blood urea and urea;

c) A marked reduction in ketonemia and ketonuria.

II. The effect of the pancreatic extract on glycemia and glucosuria depends on the time interval after injection, beginning immediately after injection, peaking about 2 hours later and lasting about 12 hours.

The effect also depends on the amount of pancreas used to prepare the extract.

III. If a normal non-diabetic animal is injected with pancreatic extract into a vein, there is a marked reduction in glycemia, blood urea, and urea.

IV. Similar effects, especially affecting diabetic hyperglycemia and glucosuria, are not caused by either:

(a) i.v. saline injection;

b) c.v. injection of an extract of an organ other than the pancreas;

c) or intraspinal injection of a sodium nucleate solution causing an attack of fever."

We do not believe that a single line of this "Certificate" can be challenged. All the identifying characteristics of the newborn hormone were clearly described in it, so that there can be no confusion. In fact, this work by Paulescu is a masterpiece that will be difficult to match in this century, especially considering that at the time the data he presented were still completely unknown.

What is surprising about this excellent work is the demonstration of the essential role of the hormone he discovered, called "pancrein," not only in carbohydrate metabolism, but also in protein and lipid metabolism. It would be more than fifty years before researchers took these precise observations into account. In this seminal work, Paulescu describes all the physiological properties of this hormone, as well as its pharmacodynamic characteristics, pharmacological (dose-effect) dependence and duration of action after its intravenous administration.

This work also mentions for the first time therapeutic hypoglycemia, a fact that would be confirmed the following year (1922) by Collip and would later become a major side effect of insulin treatment.

Chapter 5.

Prologue 3: Paulescu's patent on pancrein.

PANCREIN and its production process.

I give this name to the active principle I found in the pancreas extract. See Paulescu: Recherche sur le role du pancreas dans I'asmilation nutritiv, in Archives Internationales de Physiologie, Liege, Vol. Wisconsin, p. 85.

This substance possesses remarkable properties which, when introduced into the blood of an animal suffering from diabetes by pancreatic extirpation, produce:

(a) reduction or even transient suppression of hyperglycemia and glucosuria;

b) reduction of urea content in blood and urine;

c) reduction of acetone in blood and urine;

To isolate pancrein from other proteins as much as possible, I proceed as follows:

Observing careful antisepsis, I take some portion of fresh pancreas from a recently sacrificed animal.

The gland is well minced in a Broyeur Latapie machine and sterilized in the oven.

To this minced pancreas, distilled water ten times its weight is added, after which I shake it many times and place it in the refrigerator.

After a few hours, 6-24 hrs., the crushed pancreas is filtered through a sterile double gauze compress to remove the very voluminous solid parts.

The turbid filtrate is more or less pink in color, and pure hydrochloric acid, 10 parts per 1000, is added to it, resulting in an abundant protein precipitate.

The gray precipitate is separated with a sterile gauze filter and, since the liquid is acidic, it is neutralized with caustic soda.

In this way a new and abundant protein precipitate is formed. The new precipitate is separated with Berzelius paper and sterilized.

The filtered liquid is clean and clear and still gives a protein reaction.

Finally, the volume of this liquid is reduced by evaporation at a temperature that should not exceed 50°C.

In order for pancrein to be used to treat human diabetes, it must be produced in large quantities, which requires a large capital investment.

In addition, strict antiseptic measures are absolutely necessary in the manufacture of this drug.

All the physical and chemical requirements of the process must be carefully observed, especially that the temperature of the liquid does not exceed 50° C.

If these various steps are not followed very strictly, the drug may either become a hotbed of infection, leading to disaster, or lose its physiological effect.

In order to ensure that this fundamental condition of preparation is met, as well as to maintain the scientific standard of the product, I have found it necessary to apply for a patent.

I claim the invention of an organic pancreatic product which, when administered into the bloodstream, causes a reduction or even temporary suppression of the symptoms of diabetes.

Prof. N. C. Paulescu."

Chapter 6.

Prologue 4

Up until Best's death in 1978, Canadian historiography (presented the "official" version of insulin discovery, which everyone knew was untrue, but was convenient both for Canadian ego and for the peace of mind of the last survivor of the dramatic events of 1921-1923 in Toronto.In 1941 Collip, the most valuable and judicious member of the Toronto group, had this to say.

„The truth about the discovery of insulin must be found in scientific publications and may come out after we are all dead."

This statement was prophetic. After Shogyup, who wrote very timid attempts to recover the truth about the Canadians' work, and in 1982, Michael Bliss shed light on what I expect to be no less beautiful some of the events that took place in Paulescu's introduction to Toronto in 1921-1923.

Apparently he was the discoverer of insulin, trying to remain a "good Canadian".

Intentionally, but quite unreasonably, M. Bliss includes in the discovery of insulin both the experimental period demonstrating the presence in the pancreas of the anti-diabetic hormone (from the Canadian perspective) and the stage of its clinical use in man. . Collip, Bliss's most respected researcher, in a letter dated January 8, 1922, makes a clear distinction between the two events. With regard to the pancreatic extract, he stated that, even if it is not applicable to man, "at least a milestone has been added to the field of carbohydrate metabolism." We see that he considered basic research demonstrating the presence of a new hormone to be more important than its clinical application. Otherwise, Collip was perfectly honest in saying that his activities in purifying the extract were purely technical in nature and not beyond the abilities of any good biochemist. A peculiarity of the clinical application of insulin was the involvement of political and financial interests that overshadowed scientific ones. This explains the bitter struggle to appropriate a great medical discovery of both scientific and practical importance.

The roles of the Canadian actors and the order in which they appeared on stage (Banting, Macleod, Best, and Collip) were complex and confusing. After the first presentation of his 1921 New Heaven data on December 25, Banting realized that the application of their crude extract had to be done as soon as possible. We do not know how Banting got the right to use this extract in humans. What is known is that in early 1922, Banting was under great pressure to use their crude pancreatic extract made by Best to be used in the treatment of Leonard Thompson, a young diabetic who knew very well that this would be a major. Argument to justify his previous work. Curiously, Macleod agreed, probably anticipating the failure of this attempt.

Indeed, on January 11, after the first injections made with their extract, an abscess formed during the night, leading to a ban on further use of their extract. It was clear to Banting that everything was fogged up. This is the period when Banting was on the verge of leaving the Canadian team as his role was almost over. His 1921 experiments were not successful because the extract was inapplicable to humans.

Nevertheless, in the summer of 1922, the situation on the Canadian team suddenly changed in Banting's favor, although he was not involved in the clinical application of the extract in humans. The circumstances leading to this sudden change will be discussed later. Nevertheless, a few things are worth mentioning here.

One has to admit that without Banting's idea (though it later proved to be erroneous) the problem of pancreatic extract would not have been raised in Toronto in 1921. And this despite his questionable scientific training and reprehensible behavior.

We must admit that even with Macleod's help, Banting and Best would never have produced an extract useful to man. This success belongs entirely to Collip, who was put on the team precisely to purify the pancreatic extract. The "brain" of the Canadian team was a European, Macleod, who, based on his scientific experience and through the formation of a working group, made it possible to inject the pancreatic extract into man on January 22, 1922. Collip's speed and Macleod's determination to rush it all was due in large part to the constant pressure exerted by Banting, who mistakenly believed that purifying the extract was nothing more than a simple part of his "idea."

Best was an innocent and disoriented spectator, accidentally caught up in the maelstrom of events between 1921 and 1923. He would have remained completely ignored had it not been for the battle between Banting and Macleod. Because he was destined to outlive the others, he secretly retaliated against all members of the Canadian group during his many speeches, especially after 1965, when he remained the sole heir to the discovery of insulin.

In 1967, after correspondence with Prof. Pavel, Best lost his last chance to rehabilitate the scientific prestige of the Toronto group when he could have provided a clear and official explanation for the "misquotation" of Paulescu's work in their first paper of February 1922. He could almost completely avoid the thought of deliberately misquoting Paulescu. To his great dishonor, he lacked the courage to do so. The chance to change the sentence from "premeditated murder" to "manslaughter" was lost forever.

In fact, the history of insulin discovery and the stage of its introduction into practice is so simple and clear that there is only room for one version: insulin was discovered by Paulescu in 1921, and introduced into clinical practice by a Canadian team led by Macleod thanks to an extract purified by

Collip. The delay in the acceptance of this simple truth is due to the lack of scientific ethics and morality of biased institutions, as well as to national and international interests.

The intention to maintain the somewhat modified status quo ante (the addition of Paulescu to the Canadian team) obliges us to extend the discussion to the painful topic of scientific fraud, as well as the fulfillment of the great demand made shortly before his death by Paulescu:

"I demand and therefore insist that an impartial international tribunal be established to investigate scientific fraud, similar to the one that exists to investigate literary fraud."

PART SECOND
PRELUDE TO THE DISCOVERY OF INSULIN

Chapter 7.

Overview of the preinsulin period

In the modern history of diabetology, long discussed by many authors [4, 9, 11, 31, 43, 46, 47, 50-52, 59, 60-64, 66, 74-76, 83-87, 92-96, 99-104, 112-116, 159-169, 172, 173 175, 176-179, 187, 191, 192, 198], we can distinguish four different periods:

The first can be regarded as the "physiological phase," marked by the personality of Claude Bernard, in which the emphasis was placed on deciphering the intermediate physiological mechanisms that regulate the metabolism of substances, particularly carbohydrates. Until 1921, for example, Macleod could not break away from the purely physiological interpretation of diabetes that Claude Bernard had introduced, in which the liver and the nervous system played a major role. Many representatives of the French and German schools in particular would remain hostage to this concept for a long time [9, 14,27].

The second step was to establish the connection between diabetes and the pancreas. As his first step, Langerhans' description of pancreatic "islets," consisting of pancreatic cells and differing in structure from the acinic tissue, is accepted as his first step. In view of the fact that he did not draw any possible connection between these structural formations and diabetes, we cannot speak of a great significant contribution of this author in the discovery of diabetes. Some merit, even if only hypothetically, belongs to the French researchers, Laguess of Lyon and Hédon of Montpellier. Nevertheless, the most important contribution at this stage was made by the French physician and pathologist, the celebrated Etienne Lancereaux. He was the first to introduce the concept of "pancreatic diabetes", a credit unjustly attributed to von Mering and Minkowski, who only 10 years after Lancereaux, indeed, experimentally demonstrate the relationship between diabetes and the pancreas, and do so brilliantly, once again confirming the ideas not only of Lancereaux and Paulescu, but also of other authors, though not so strongly argued by the latter (54, 55, 58, 77.78, 79, 81.98).

The third stage was, in fact, the discovery of insulin. Arguments more or less tenable in favor of the presence of an antidiabetic hormone in the pancreas were introduced by a number of authors, which will be discussed later: Zueltzer, Gley, Hedon, Scott, Murlin, Kleiner et al. [53, 54, 55, 58, 70-73, 105-111, 188-190, 200-202].But the most striking page in this discovery was written by the Romanian physiologist N. Paulescu, who proved the existence of an antidiabetic hormone of pancreatic origin (he called it Pancrein) based on many years of research [120-158]. Although there were many attempts to circumvent this truth, due to all sorts of circumstances, the priority of Paulescu is undeniable. As a result of a series of experiments carried out masterfully and masterfully, almost

a year before Banting and Best, Paulescu published in a monograph on physiology [139] and in two widely distributed international journals [140-144] data that clearly and precisely, the presence of endocrine secretion of the pancreas, considered by him, even then, "the key to the treatment of diabetes". [139].

The fourth, the stage of clinical application of the extract containing the antidiabetic hormone purified in Collip's laboratory at the University of Toronto [31-37], was marked by the first clinical validation by Banting, in February 1922, under Macleod and with the support of Best [21]. After 75 years since the discovery of insulin and then its rapid therapeutic introduction, today, we are still in this fourth stage, which will be overcome only when someone, sometime and somewhere, manages to cure the group of diseases included in the "diabetic syndrome". More than 500 million diabetics, according to some estimates, currently exist in the world, waiting for this moment. The personal belief that the wait will be long, and the birth of radical therapies, difficult.

The epochal discovery made in 1921 by Paulescu, exactly as the first use as a therapeutic agent of Collip's "pancreatic extract" in February 1922 were often perceived as an "isolation" of insulin, which is not true. Both Paulescu and Collip, obtained the pancreatic extract, initially in the form of a liquid and then already in the form of a powder, which administered to experimental animals or to diabetic patients was able to eliminate the clinical and biochemical signs of the disease. What this drug contained, of course, they could not know. It wasn't until 1926 [1], when John Jacob Abel (1857-1939) successfully crystallized the pancreatic extract, that one could speak of "isolation" of insulin, although even then, the pancreatic extract obtained contained numerous protein molecules, hormonal or non-hormonal. Only after 1953, when Sanger [182, 183] defines the structure of insulin, with its two chains, can we say that insulin was "isolated." Indeed, insulin was the first protein molecule on which the amino acid structure could be determined, which represented a breakthrough at the time. Finally, in 1960, S. Berson and R. Yalow [15] succeeded in the first radioimmunoassay of insulin, thus opening new horizons in the understanding of the "mystery disease.

If one looks closely at this brief historical excursus, one can easily see that the first three stages were carried out almost exclusively in Europe. Even after World War I, Paris, Berlin and London continued to dominate the medical science scene. It is interesting to note that the first Nobel Prize in medicine went to the USA thanks to a European, Alexis Carrell, in 1912 (in the field of vascular surgery) and the next one is received by Banting and Macleod for Canada, bypassing Paulescu in

1923. It is only after 1933 that the United States becomes fertile ground for medical research. This is due, first, to the disastrous effects of the two world wars on Europe. Although the U.S. was also an active participant in these tragic events, it was not directly affected by the effects of the most devastating war in human history, stretching from the Atlantic to the Urals. It might even be said that the U.S., the two world wars provided ample opportunity for economic and financial development, the latter being the only one able to bear the high costs of medical research.

As I have repeatedly pointed out in my other speeches, N. Paulescu is as great for Romanian medicine as I. I. Mechnikov or I. P. Pavlov for Russian medical thought. The illustrious Romanian scientist is one of the exceptional figures of this nation, whose fate he has repeated, as it were. To his great regret, his personal fate is in many respects tragic, because even during his lifetime and half a century after his death, his brilliant creative activity was either not fully appreciated or rudely denied and only occasionally partially acknowledged, not without a note of irony, and that only superficially and not in substance. Thus, he "posthumously" only in 1991, became a member of the Romanian Academy. Such a strange attitude towards the great scientist is explained not so much by his scientific views as by the political assessment of his civil positions and beliefs. A fervent patriot of his homeland and his people, in the difficult period between the two world wars, he sometimes defended the interests and rights of his nation fiercely, ruthlessly and courageously, and did so openly without political subterfuge, as is common in big politics. Therefore, the non-recognition of his merits came not from scientific circles, but from the political-conjuncture environment and this continued long after his death.

The main feature of Paulescu's scientific heritage is the inexplicable opposition of certain circles to his life and work. As early as 1906, in Paris was published Volume 2 of the monumental work "Treatise of Medicine Lancereaux-Paulescu" (the first appeared in 1903), and then in 1912 - Volume III and, finally, in 1930, the last IV. It is the first medical synthetic work, in fact, an encyclopedia, embracing some 4,000 pages, done by a Romanian scientist in French. There is not a single medical discipline that is not reflected in this work in the form of the most advanced ideas of the time, integrated in the vanguard of medical sciences, represented by the famous French school of Lancereaux. This work, widespread in France, has remained virtually unknown in Romania, perhaps because it has never been translated into Romanian.

A second, exceptional work, entitled "Treatise on Clinical Physiology", also written in French, had the same fate. All three volumes published between 1919 and 1921 were distributed through the Paris publisher Vigot, also almost 2,000 pages long. It is essentially a

pathophysiological interpretation of diseases seen as "deviations of physiological phenomena," a concept earlier advanced by the founder of physiology, Claude Bernard (1813-1878). But this exceptional work, too, has remained virtually unknown in Romania.

Well, in the end, fate decided that the most valuable contributions in the field of diabetology (discovery of insulin), endocrinology (study of pituitary, thyroid and adrenal glands) and physiology (function of the cardiovascular system, liver and kidneys) were again published in French journals and they remained almost unknown to the Romanian reader.

Here we encounter the most tragic feature of Romanian culture in the twentieth century: its recognition abroad, combined with the desperate attempts of local political authorities to hide it from the domestic consumer of cultural and scientific values. Thus, only after the overthrow of the authoritarian dictatorship in 1989, Romanians were surprised to learn that Emile Cioran, Mircea Eliade, Eugen Ionesco, George Uskatescu were stars of the first magnitude in European culture of the last century.

Unfortunately, if literary or philosophical works have timeless significance, scientific works quickly lose their relevance, leaving behind only historical references in a particular field of natural science. Paulescu made major contributions in many areas of medical science, but among them, the discovery of insulin (1921) and the transstemporal technique of pituitaryectomy (1909) were and remain the most frequently cited in the international bibliography in the field of medicine. Even these citations alone, give every right to consider the personality of Paulescu as one of the most brilliant figures of medical science in the first half of the last century.

At the present time, although we are still far from the recognition and justice to this great scientist that he deserves, yet his name and contribution to the discovery of insulin are quite well known. The main credit here belongs to Professor Ion Pavel (1897-1992) with his two monographs devoted to this subject and to Dr. C. Angelescu, who published in 1986 an article about the life and work of Paulescu. Curiously, no work about him was published after 1989.

One of the most uncomfortable and awkward feelings I have every time I remember that the beginning of the recognition of the undeniable merits of the Romanian scientist in the discovery of insulin came not from Romania, but from far away Northern Scotland, where Ian Murray (1899-1974) first attempted to restore justice in this delicate, controversial and difficult issue. [112-114]. On the occasion of the half-century anniversary of the great discovery, Murray dispassionately and objectively, as befits a true scientist, wrote an essay in which he states and proves in detail that even before Banting and Best Paulescu described in detail the physiological effects of antidiabetic pancreatic hormone, thereby reserving the full and undeniable right of the discoverer. The whole struggle to assert this truth is

reflected in detail in the articles published by Professor Paulescu [160-169], who joined in quickly to shed light on the historical truth about the epochal discovery that led to the saving of millions of lives on Earth.

In this enormous work, with his characteristic modesty and decency, Dr. Anghelescu (1910-1990) presented very valuable archival material in the finest detail reflecting the life and work of the great scholar, thereby shedding light on little known episodes that were so important for an objective evaluation of his work. This is the same man who preserved the library he inherited from Paulescu, which looks exactly as it did during his lifetime. A tragic accident took his life in 1990, just when we were thinking in our long meetings about how to commemorate the Great Master from the Department of Physiology at the University of Bucharest, to whom Anghelescu was also a nephew on his mother's side. I sincerely regret that medical historians have treated the legacy of this extraordinary scholar too superficially and frivolously. Ultimately, this paper seeks to add to the "Paulescu affair" with unbiased and incontestable evidence in favor of his priority in this discovery, in which many researchers of the time were involved, to one degree or another. Here we find, in translation from the French, very valuable materials from his work, not previously known to the general public. Even if many of them will see the light of day a hundred years later, we adhere to the principle – better later than never. Moreover, I am deeply convinced that familiarizing young researchers with them will find followers in their midst in this struggle for the restoration of the historical truth. And like a light at the end of the tunnel, in my soul, lurks a small flame of unquenchable hope that French colleagues will become our allies in this struggle after learning that Paulescu is a bright representative of the school of Etienne Lancereaux, which first put forward modern concepts of diabetes and justified a new vision of diabetes as a heterogeneous disease. He was the first to describe "pancreatic diabetes" also called "lean diabetes" (current type 1 diabetes). I would like to emphasize that the presented work concerns only one of the multifaceted aspects of the scientist's activity, the very one that has brought him worldwide fame, not yet recognized by everyone. Endocrinologists, pathophysiologists and physiologists are called upon to shed light on the enormous scientific heritage that Paulescu has left us, in which the discovery of insulin occupies a leading position. In fact, it is no exaggeration to call this event the most important discovery of the twentieth century, not only because of its involvement in all the major metabolic processes on which human life depends, but also because its therapeutic use in the last 90-plus years has helped more than 30 million diabetics who have managed to survive. No hormone currently known is as vital as insulin. In the preinsulin era, insulin-dependent patients died rather quickly, after they reached an indescribable physiological decline. The living skeletons, as they were called, must have been a horrible sight, before which

doctors were completely helpless. This explains the fact that the first successes of insulin therapy were considered a true miracle, and the hormone itself was called "the elixir of life. The discovery of antibiotics, another great event of the century, also saved many millions of lives from certain death, but unlike insulin-dependent diabetics, who were doomed to certain death without treatment, infectious patients in certain cases survived on their own, thanks to the body's own defenses. This is not the only argument that puts insulin on a par with the most life-saving drugs. The study of insulin has been the focus of the world's leading scientists for decades. In 1955, for example, Sanger described an amino acid fragment of insulin, and this was the first structural description of the protein. Subsequently, molecular genetics was able to indicate the gene locus of this hormone on chromosome 11. This allowed the method of genetic engineering to produce, by natural means, unlimited amounts of insulin by introducing this gene into Escherichia coli. Thus, it became possible to produce "human insulin," which successfully replaces the old insulins - pig and beef insulin. It is safe to say that with the discovery of insulin, scientists have deciphered one of nature's greatest mysteries - as a cornerstone in the history of medicine. This is why the Canadians, technically better equipped, fought for more than 75 years to prove their superiority in this most important discovery, which is pure deception, as it clearly follows from the existing documentary evidence we have presented. It is well known that after the awarding of the Nobel Prize in 1923 to Banting and McLoud, a rift arose between all four members of the Canadian group, followed by a real war, for the appropriation and recognition of personal credit for this great breakthrough. After their passing, in 1982, Bliss found the courage to describe this irreconcilable struggle in detail in his work The Descovery of insulin, in which Paulescu was deliberately left in the shadows. This even gave rise to the idea of making a film called Enough Glory for All. If we look objectively, indeed, the history of insulin contains many facts and evidence, in order to honor many researchers. Among them, Paulescu must surely be at the head of the column. It is he who is the true pioneer in the discovery of insulin--and this is unqualified. When it comes to its introduction into therapeutic practice, the hierarchical list here would appear something like this - Collip, Banting, Macleod, Cowes, Walden, Best, and perhaps others as well. The time has come that at least here in Romania, the country to which he devoted with dignity and with faith his entire scientific life and career, which could sparkle in many European capitals repeatedly inviting him. It must be assumed that the real recognition and reevaluation of the great scholar's merits is only at the beginning of his journey. Rather difficult, but noble work in restoring the historical truth and the recognition of the merits of the great and humble master is ahead.

Chapter 8.

Claude Bernard (1813-1878)

Before the First World War, the French medical school was perhaps the most advanced of all the scientific societies of the time because of the spirit that Claude Bernard infused into medical thought with his genius and because of the exceptional clinical thinking characteristic of the Latin peoples. His monumental work "Introduction to the Study of Experimental Medicine", written in 1865, brought him well-deserved fame, marking a new era in medicine. He is the starting point and major milestone in the emergence of the modern medical era in which we find ourselves and in the spirit of which we conduct all our scientific and research work.

It is fair to say that although Claude Bernard was deeply passionate about carbohydrate metabolism, being the first to isolate glycogen in the liver and noted its role in glycemic homeostasis, his concepts from a purely physiological perspective guided him to the exclusive role of the liver and CNS in the development of diabetes, due to the famous experience with puncture of the 4th ventricle, which caused glucosuria.

As far back as 1855, he introduced the concept of "internal secretion", mentioned the normal blood sugar level and, consequently, the concept of hyperglycemia and the "threshold" for glucosuria, estimating it for blood glucose levels within, 1.70-1.80 mg/dL. Despite his significant contribution to the development of physiology and, in particular, regarding glycemic homeostasis, the famous French scientist had no direct research into the study of diabetes, much less its treatment. In addition, after injecting the pancreatic ducts with paraffin, which caused complete atrophy of this organ, Claude Bernard noted the absence of diabetes. This observation, not very successful for such a great authority diverted his attention from the pancreas, favoring the liver and the nervous system. This fact in itself had a negative impact on the fate of further research for future diabetology, as it diverted the attention of most researchers from the relationship of diabetes to the pancreas, especially since, at the time, the function of the pancreas was highly questionable. The neurosouidian theory of diabetes, resulting from the famous "diabetic puncture," occupied the minds of many scientists of the time. It was supported in France by Jules Tiroloa (1861-1932) and in Germany by Eduard Pflüger (1829-1910). And only Lancereaux showed great courage in his unwavering opinion on the pancreatic origin of diabetes, an idea inherited later by Paulescu, his pupil and faithful follower, who in 1912, in Volume 3 of his Treatise on Medicine on page 927 writes: "For Pflüger diabetes in animals is a kind of reflexive neurosis". In this way, he indirectly supports Minkowski who, on the basis of his experimental data, confirms the theory of "pancreatic diabetes". It should be noted that, as

sometimes happens in a battle between two strong personalities, Pflüger continued to reject Minkowski for the rest of his life, despite more evidence in favor of the role of the pancreas in the etiology of diabetes in the young. As a curiosity, both Pflüger and Lancereaux were born and died in the same year (1829 and 1910).

Chapter 9.

Paul Langerhans (1847-1888)

The researcher who discovered the "pancreatic islets" that would later inherit his name was born in Berlin and died in Madeira. In 1869, when he was only 22 years old, he published his doctoral thesis on "Contributions to the Microscopic Anatomy of the Pancreas" [82] announced for defense on February 18, 1869. a student and then friend of Rudolf Virchow, the great German pathologist, who died when he was only 41 due to pulmonary tuberculosis, Langerhans will remain in the history of medicine by describing the cells that bear his name, but especially by finding in pancreatic tissue, hitherto unknown types of cells distributed among the glandular tissue and not communicating with the secretory ducts. He described them as occurring in small groups or "islands." The paragraph describing these cells goes something like this: "Under magnification, these spots appear as formations 0.12-0.24 mm in diameter, distributed in the parenchyma correctly detected in fresh preparations or when treated with iodinated serum."

The thesis is dedicated "to Professor Virchow, with admiration and gratitude," and the subject was chosen precisely by Virchow.

It should be noted, however, that the 32-page text of Langerhans' dissertation was rated modestly, for lack of illustrations, and therefore did not impress the scientists of the time. The description of the islet cells was presented as a simple observation, without much significance. This explains why, even Virchow never returned to this topic. In addition, the holy monster of medicine from the beginning of this century, in his famous work entitled "Cellular Pathology," did not even mention diabetes as a disease.

For almost 25 years very little was said about Langerhans, although references were made to the structural heterogeneity of the pancreas. For example, Vincenzo Diamar 1899 (1872-1960) describes in islets, two types of cells, William A. Lane (1856 to 1943) would call them as A cells and B cells, depending on the solubility of their granules.

It is another paradox that Langerhans, who never had anything to do with the study of diabetes remains one of the pinnacles in the turbulent history of the study of this disease. Interest in these studies was awakened in 1869 by the French researcher Edouard Lagues (1861-1927), who suggested

in 1894 that they might be sites of endocrine pancreatic secretion, calling them "Langerhans islets" [77]. Indeed, these researchers noted that the atrophy of acinar cells that occurs after ligation of the excretory pancreatic duct does not accompany the development of diabetes because the "Langerhans islets" remained intact; it has been suggested that they play a role in the development of diabetes. In 1893, we surpassed the clinical fundamental observations of Lancereaux, which he made in 1877 [79] and 1883 [8] and demonstrated, on the basis of clinical observations, the undoubted connection between pancreas and a form of diabetes. To this we shall return. I would only like to mention here that the assumption about the diabetes - Langerhans islets relation made by Laguesse was foreshadowed by Lancereaux. Thus, since 1893, it was assumed that the "islets of Langerhans" secrete a substance very important for carbohydrate metabolism. Note that, at that time, there was a concept of internal secretion, introduced in medicine by Claude Bernard, but there was not yet a concept of a hormone. The term was introduced in 1902 by Ernest Henry Starling (1866-1927).

One last remark before parting with Langerhans. Fate so decreed that Meyer in 1909 [44, 45], and independently, Sir Sherpey Shafer (1850-1935), proposed in 1916 [186], to call the supposed endocrine secretion of the pancreas, insulin (the Latin word denoting insulin), so that finally Macleod's suggestion in 1922, to leave this name, remains forever in history, despite the fact that in 1921, Paulescu calls it pancrein, and a year later Banting and Best will call it isletin. This time, a Higher Reason has ordered a tribute to Langerhans by associating his name with this greatest discovery, one that has saved more lives than the last two world wars have taken.

The story of Langerhans' discovery underscores the following: the discovery is a final and immutable fact. Thereafter, subsequent observations, remarks, and comments are nothing more than confirmation of that very fact. It never occurred to Laguess to appropriate to himself this discovery of a possible endocrine secretion of the pancreas. He only suggested that the islets discovered by Langerhans could be the site of formation of this substance. I say this because, later on, Paulescu would discover endocrine secretion of the pancreas, and only shortly afterwards Collip, Banting, and Best would appropriate the great discovery for themselves.

Chapter 10.

Etienne Lancereaux (1829-1910)

In the field of diabetology, before Lancereaux, Bouchard (1806-1886) was the first to suspect the pancreas in causing diabetes [23]. His clinical observations on this enigmatic disease and his dietary recommendations are significant contributions to the field, and are described in On Glucosuria and

Diabetes Mellitus, published in 1875. One of Paulescu's notes says: "Bouchard, in 1846, admits that damage to the pancreas must play an important part in the occurrence of glucosuria relying on the erroneous opinion that this gland is external-secretory in its main function in digestion.

Someone who could prove, (and no doubt he did so masterfully) the connection between the pancreas and diabetes was the great physician Etienne Lancereaux [79-81]. A person unsurpassed, undeservedly forgotten by his compatriots, will be mentioned with veneration and delight at his death, to those who were and remained a faithful pupil and continuer of his ideas and undertakings, a close friend and collaborator, the future discoverer of insulin, the Romanian physiologist N. Paulescu (1869-1931).

When writing the history of modern diabetology and discussing the stages of establishing the relationship between the pancreas and diabetes, one almost always repeats the same mistake: the credit for the discovery of insulin is given to von Mering and Minkowski. Nothing more erroneous than that. These two German scientists, undoubtedly prominent figures in diabetology, demonstrated experimentally only what Lancereaux proved with certainty on the basis of clinical observations. He repeated this assertion many times, for example, on page 923 of the third volume of Lancereaux-Paulescu's Treatise of Medicine [80], published in 1912, 2 years after the author's death, we read:

Lancereaux in 1877, as I have already said, is the first who, based on his own material and many others published by various authors, recognizes the causal relationship between diabetes and some serious changes in the pancreas.

Returning to this problem after many other observations in 1883, he defines the new syndrome discussed here and called diabetes mellitus.

Twelve years after the first report and one year after the second, on the basis of established clinical facts Lancereaux - two physiologists, von Mering and Minkowski, remove the pancreas in dogs and achieve in the experiment the occurrence of diabetes mellitus already known in man.

Indeed, between 1877 and 1883, Lancereaux brings clarity undeniably about the close relationship between pancreatic lesions and certain forms of diabetes, which he called diabetes mellitus and would later be called insulin-dependent diabetes or type 1 diabetes. In 1877 [79], in presenting two cases of "lean diabetes," "with a rapid course," Lancereaux draws attention to the pancreatic lesion, "an organ more often subject to atrophy or, in other words, to complete destruction?" In a sequel, the author adds: "considering the peculiarities of diabetes in cases of pancreatic lesions and taking into account the changes observed in animals with these lesions, we can safely speak of a causal relationship between these phenomena. This form of diabetes is characterized by an acute onset, pronounced weight loss with

polyphagia and polydipsia, a special character of urine secretions and, most importantly, a lightning-fast development".

Lancereaux appeared in 1883. [81] with a series of clarifications that can be seen as the first clear description of the two types of diabetes mellitus now known as type 1 and type 2 diabetes:

"After this statement, it seems inappropriate to insist on the essential differences that separate these two diabetic conditions, you could see that everything is different: causes and pathogenesis, anatomical lesions, symptoms, development; diabetes fat is a disease of nutrition, and diabetes lean is a disease of digestion."

Finally, the fundamental distinction between the two forms of the disease is renewed in 1888:

Thus, diabetes mellitus, as it is understood today, is not an unambiguous disease; it is a term denoting various morbid forms. Among these forms, there is one which, in its sudden onset and symptomatic manifestations, is aggravated by a rapid progression and above all by weight loss, which causes damage to the gland-it is a separate type, which we call lean diabetes or pancreatic and which is reflected in this work.

In addition to this type, there is another, no less significant. More frequent than the previous one, it is mostly hereditary, manifests itself first at a flowering age and is usually not accompanied by pancreatic lesions. Its symptoms are much less obvious than those of lean diabetes; its evolution is slow and indefinite. It is a syndrome that accompanies other pathological conditions, and most often chronic joint manifestations. We have called this type of diabetes fat or constitutional diabetes. "Lancereaux E. - Nouveaux faits de diabete sucre avec alteration du pancreas. Bull Acad.Med. Communications faite en séance du 8 mai 1888...".

Morgagni, the founder of modern pathology, referred in 1761 to diabetes as a disease of unknown localization ("morbus in sede incerta locus"). Lancereaux was the first to pinpoint the exact causal site of this disease, which he called pancreatic diabetes. The term introduced by Lancereaux would find widespread use, especially after von Mering and Minkowski's classic demonstration, which by an incomprehensible coincidence would be used by Banting and Best as the title of their first communication in 1921. But even before that, the term had been used repeatedly by Paulescu, who acknowledged Lancereaux's copyright, the one that shed light on such an obscure and mysterious matter. [57, 83, 173, 184, 185, 187]

In one of his conversations, Lancereaux told Paulescu [139] that Claude Bernard, discussing with him the problem of diabetes, had offered him his laboratories to clarify the diabetes-pancreas relationship, a project which, unfortunately, could not be realized, the great maestro having passed away soon after the publication of Lancereaux's work in 1877 [79].

Before concluding this chapter it is worth noting the remark made in 1843 by Charles Roy Xavier Amosan and Louis Vieillard (1850-1935) on the difference between atrophy of the pancreas in general, as a consequence of an obturation of the pancreatic duct, and the absence of diabetic symptoms, thus confirming the findings of Claude Bernard. This statement, supported also by Baron in 1920 [10], would form the basis of preparation of the first experimental protocol proposed by Banting in 1921 (he called it "my great success"), but which would be abandoned soon after the beginning of the experiments proposed by Paulescu.

Chapter 11.

Josef von Mering (1849-1908)

and Oskar Minkowski (1858-1931)

In 1889, von Mering and Minkowski published a short article (only one page) in which they describe the following fact: the complete removal of the pancreas (technically a rather complicated procedure) leads to clinical symptoms (polyuria, polydipsia) and biochemical changes (glucosuria, hyperglycemia) characteristic of diabetes, in humans [97,98]. Thus, these two German scientists, confirm in the experiment the conclusion made by Lancereaux, and adopt from him and the name - "diabetes mellitus". The idea belongs to von Mering, who tried to demonstrate the role of the pancreas in the digestion of lipids. With von Mering's assistance, Minkowski performs a pancreatectomy performed on a dog, and already in von Mering's absence, accidentally forced to leave for a while, reveals polyuria and glucosuria. Intrigued by these unexpected findings, Minkowski performs two interventions, with the same results, revealing a symptomatic pattern and biochemical profile of diabetes. It is unlikely that von Mering, alone, without Minkowski, an excellent clinician, could have correctly interpreted these symptoms, especially since they had a different goal. This proves once again that chance favors only the well-trained and knowledgeable.

The experiments of Von Mering and Minkowski were carried out in Strasbourg, in the clinic of Professor Naunin (1829-1925), one of the most famous "diabetologists" of the time. They are in truth considered to be the most convincing and definitive proof of the role of the pancreas in the occurrence and development of diabetes mellitus.

The influence of von Mering and Minkowski's published works in the international scientific community was enormous. Paulescu constantly mentions their contributions, presenting them, however, correctly, only as confirmation of the clinical and pathological results obtained by Lancereaux.

Minkowski's contribution to the diabetes-pancreas relationship extended to other experimental models. So soon after these experiments, he tried to eliminate the symptoms of diabetes by adding fresh pancreas to the diet of pancreoectomized dogs, but without tangible results. in 1890, Minkowski obtained a dried preparation of fresh pancreas, which would be called Pancrealin. Similar attempts would be made by other researchers, including Paulescu, and also to no avail. For this reason, Minkowski later isolated the extract when treated with physiological solution, for subcutaneous administration, but also without success. That is why, in 1893, he abandoned this direction in his research. This decision was made due to the fact that subcutaneous administration invariably caused abscesses-as evidence of the lack of sterility of the product.

More interesting were experiments with subcutaneous implantation in dogs with diabetes of a fragment of the pancreas, noting the disappearance of symptoms of the disease. Such research was resumed in 1892, by Hedon [58], in France. In 1898 he was able to draw clear conclusions about the role of the endocrine part of the pancreas, believing that it secretes the substance necessary for carbohydrate metabolism. Paulescu was well aware of these works, which would be used by him in a strictly logical manner in identifying the etiopathogenesis of diabetes mellitus. In Paris, in 1898, Paulescu was absolutely convinced that it was the pancreas that was the root cause of the origin of diabetes. In the same year, at the suggestion of the French physiologist Dastre, to develop a model to "isolate the internal secretion of the pancreas". This goal would be achieved only 20 years later, but nevertheless, it is Paulescu who is the first scientist to have a clear idea of the etiopathogenesis of diabetes from the beginning, which he developed and supplemented continuously with new data.

Another contribution of Gedon (inspired by the work of Minkowski) in establishing the pancreatic-diabetes relationship between 1909 and 1913, was the use of the cross-circulatory (parabiotic) technique. Thus, by cross-circulating the vessels of a healthy dog with a diabetic dog, he was able to detect a decrease in glucosuria in the latter. When the cross-circulation is interrupted, the symptoms reappear in the diabetic animal. These experiments confirmed the belief that there is a circulating substance, most likely secreted by the pancreas, capable of affecting carbohydrate metabolism. As I have already said, it is undoubtedly to the credit of Laguess [77, 78], who from 1893 consistently supported the idea that internal pancreatic secretion can occur in "islets of Langerhans". In later years, many authors such as Leonid Sobolev (1876-1919), Eugene Lindsay Opie (1873-1962), Anton Weixelbaum (1845-1920), James Homer Wright (1871-1928), Dietmar Finkler (1852 - 1912), Wilhelm Heiberg (1853-1920) and many other researchers have observed changes in "islets of Langerhans" in diabetics [46, 47].

Before concluding this subsection, it should be noted that von Mering and Minkowski never referred to "islets of Langerhans" maybe also because even Virchow, a figure unrivaled in pathatotomy, did not pay much attention to them.

Finally, von Mering and Minkowski rejected the false notion, originating from Claude Bernard himself, that an animal pancreoectomized could not survive. They were the first to notice that in the first days, immediately after surgery, dogs felt relatively well, before signs of diabetes mellitus appeared, which, after a short time, led to death. They are also credited with improving the technique of surgical removal of the pancreas, an organ with close connections to the duodenum and spleen. Even later, after 1920, pancreatectomy remained a difficult task for many researchers. It should be emphasized that at the first stage of their experiments in 1921 Benting and Best failed one after another because of technical inaccuracies and failures or incomplete removal of the pancreas. Residual fragments of the gland seem to account for much of the "success" of their long-term survival, including the famous dog Marjorie [21]. Whoever made the most thorough description of the technique of general pancreatectomy (which he considered necessary to induce experimental diabetes) is in Volume II of the Treatise on Medical Physiology, written in 1920 by Paulescu [139]. But about this, it will be said later.

Between 1902 and 1914, Georg Ludwig Zuelzer [200-202] conducted a series of interesting experiments aimed at treating diabetes in humans. Indeed, most of his experiments were performed only on diabetic patients, some of whom were in an advanced stage of decompensation of the disease. It should be noted, however, that Seltzer did not have a clear concept of the development of diabetes, his experiments were initially flawed or in any case they were not pathophysiologically sound. Seltzer begins with an observation made in 1901 by Ferdinand Blum (1865-1959) on "adrenal diabetes" produced by his injection of adrenaline. From there he postulated the hypothesis of mutual antagonism between adrenaline and the pancreas, and the aim of his experiments was to obtain an antidote to adrenaline, which he hoped to obtain from the pancreatic extract. In 1903, he conducted his first experiments, on rabbits with hyperglycemia and glucosuria by administering adrenaline. After administration of the extract, the glucosuria disappeared. We do not know to what extent this effect was achieved by depletion of adrenaline. Nevertheless, the amount of this pancreatic extract was quite considerable, and Zuelzer subsequently benefited from the support of the Schering Company of Berlin, through Max Dorn (1874-1943). Zuelzer's method of extracting the extract consisted of several successive steps: alcohol extraction, precipitation of proteins by distillation, and vacuum evaporation of the alcoholic extract at low temperature. These results would become the subject of a patent registered in the United States

under No. 1027790, issued May 28, 1912, in the name of Zuelzer. In this patent, the author specifies several methods for processing pancreatic extract, all based on the idea that the first step consists of "own" pancreatic digestion, in which protein compounds can self-destruct. Obviously, he erroneously assumed the presence of an antidiabetic substance of a non-protein nature. Nevertheless, the extract he obtained must have been very active, but unfortunately the samples obtained contained either different concentrations of insulin or different amounts of impurities. Since glycemic determinations were rare, the efficacy of his extract was evaluated by determining glucose in the urine, and not systematically. In addition, the data published by Seltzer are very scarce and unsystematic. The first experiments on humans were done in 1908, when he showed that his pancreatic extract supposedly had the effect of "reducing glucosuria, eliminating acetone and acetic acid without following an anti-diabetic diet."

The first patient, who was in a deep coma and with extensive gangrene, noted some improvement for a while, related to the administration of pancreatic extract, without obvious biochemical confirmation of its effects. In addition, after 5 days, the patient dies. In the second case, the outcome seems to have been more favorable. But in the third case, the young diabetic responds with fever, intense chills, and vomiting. But despite these serious side effects, Zuelzer continues to believe in the efficacy of his product, which he called "Acomatol." One of Minkowski's collaborators, Joseph Forschbach, administered the extract to two patients who, however, had lower blood sugar and urinary glucose levels, increased fever and vomiting, leading to rejection of its continued use. Neither Forschbach, nor Minkowski, nor even Seltzer, were able to explain the serious side effects that arose, refusing, abandoning further research that was generally valuable and promising. It is interesting to note that in February 1914, the firm of Hoffman-La Rocher, uses 100 kg of pancreas to produce an extract that at the time might have been the strongest, and most highly purified. But administered to an animal, it causes severe, hitherto unnoticed cramps, which Seltzer interprets as the effects of "toxicity," causing him to refuse any activity in this area at this point.

I am personally convinced, although it is not proven, that due to his poor knowledge of the physiology of carbohydrate metabolism, lack of a working protocol, logical and consistent, and finally misinterpretation of glucose reduction (unfortunately uncontrolled), which he considered part of the "toxic reaction", the researcher fell just a little short of the great discovery of the pancreatic antidiabetic hormone. To this may be added the low quality of his publications, which, however, would be used by those who took the idea, including Scott, Paulescu and Banting. Moreover, when the Canadians took steps to patent their product, they were extremely surprised that long before them Zuelzer had such a patent. Another patent for a similar

product, was obtained in April 1922 by Paulescu, of whom the Canadians knew nothing.

One final note: Zuelzer's research on pancreatic extract may have been interrupted by World War I, an event which in 1916 would lead to the delay and completion of Paulescu's research which had reached, at the time, a very high level. In 1934, Seltzer found refuge in the United States because of Nazism, taking up practical medicine in New York, where he died. Best said that Seltzer visited after 1940, the University of Toronto, trying to convince him of his priority in the discovery of insulin.

Eugène Glay (1857-1930) is one of the leading French physiologists interested in the endocrine orientation of experimental work on diabetes [54, 55]. He was, next to Paulescu and Gedon (to name only those involved in deciphering the mysteries of diabetes), a member of the editorial board of the journal International Physiological Archives in Liège, where in 1921, Poulescu's work on the discovery of insulin would appear. Glei's interest in diabetes was sparked by Lancereaux's work, later confirmed by experimental demonstrations by von Mering and Minkowski, on the relationship of diabetes to the pancreas.

Languessa's assumption that the "islets of Langerhans" were the site of internal secretion in the pancreas reinforced his belief that an antidiabetic substance was present there. In 1891-1892, Gley performs a series of pancreatectomies and isolates a pancreatic extract that reduces glycemia and glucosuria significantly, repeating them in 1902 with the same success. His extract, obtained by ligation of the pancreatic duct and destruction of the acinic tissue, was administered intravenously and suggested that the pancreas secrete an antidiabetic substance. For reasons unknown, Gley submits a paper to the Paris Biological Society on January 20, 1905, "On the internal secretion of the pancreas and its therapeutic use," which will not be made public until December 22, 1922, that is, one year after Paulescu's discovery and one year before its clinical application.

Subsequently, Gley would become familiar with the work of Hedon in 1911, who, using serum obtained from the portal vein of a normal animal, succeeded in reducing glucosuria in diabetic animals, thus strengthening his belief in the presence of an internal secretion in the pancreas, and interrupting his experiments in 1905, citing a lack of funds. At the same time, with far fewer resources, Paulescu arrived at his discovery, physiologically substantiating it on a solid scientific basis. Clay's episode will remain in the history of diabetology as an isolated and inexplicable fact. At the very least, the data he presented in 1905 would have been insufficient to support the "discovery of pancreatic internal secretion." The lack of perseverance and some experience in the face of difficulties in early research seems to have been the main features of the research of that period. The

difficulties were due either to the impossibility of obtaining sterile extracts or to imperfect methods of removing non-hormonal protein substances, whether it was the complete gland or only its incretory part.

Side effects, very different as a form of manifestation, sometimes reaching severe toxic forms, were the main reasons for the abandonment of further research. Some of the researchers, such as Kleiner and Scott, will resume them after becoming acquainted with Paulescu's work. The diligence of the Canadian group, which succeeded in switching the experiments from animals to humans, rendered their continuation useless.

Emmanuel Hedon of Marseilles [58], is one of the French physiologists who have contributed significantly to the understanding of the endocrine function of the pancreas. In 1903, a few years after von Mering and Minkowski's classic experience, but apparently independently of them, Hedon performs a complete pancreatectomy and causes experimental diabetes. In addition, between 1909 and 1911, he demonstrates the presence of antidiabetic secretion in the portal vein by drawing blood from normal dogs and injecting the resulting serum, its diabetic dogs. In this way he obtained a significant reduction in glucose levels. The same result is obtained by using a transverse circulation between diabetic and normal dogs.

Hedon's important contribution, cited by Paulescu, known to Macleod and Banting, was the instantaneous removal of the pancreas, performed in 1892. The first step: he removed the entire gland except the head, (which dogs are better developed than humans). This pancreatic fragment, which retained its vascularization, was subsequently extracted from the abdomen and transplanted as an autograft under the skin. Under these conditions, the dog does not develop diabetes.

A few weeks later, after removal of the autograft follows the appearance of typical symptoms of the disease. From these experiments, Paulescu concludes in 1907 that for diabetes to occur, at least 90% of the pancreatic tissue must be removed. Even under these conditions, the resulting diabetes is not fatal. Subsequently, in a Treatise on Medical Physiology, Paulescu would emphasize the need for complete removal of the pancreas, and make a complete description of this technique. Perhaps unsurpassed to this day.

Hedon's research, even if it did not pass the stage of direct experimental proof of the existence of pancreatic endocrine secretion (i.e., the antidiabetic effect of the pancreatic extract) contributed valuable indirect physiological arguments in support of the idea of internal secretion of this organ.

Chapter 12.

North American predecessors:

E. L. Scott, J. R. Murlin and E. S. Kleiner

Ernest Lyman Scott [1877-1966], in the academic year 1911-1912, a young student at the University of Chicago, impressed by the death of a fellow diabetic, decided to choose the topic for his dissertation "A Study of Pancreatic Internal Secretion" under the scientific direction of physiologist Anton Carlson. The starting point in tackling the difficult topic was the idea that pancreatic juice has strong proteolytic enzymes that can destroy pancreatic endocrine secretion proteins. To stop the formation of these proteolytic enzymes, he tried to pre-ligate the pancreas. The technique, however, soon proved difficult or even nearly impossible. Knowing Seltzer's work, he takes from him the technique of extracting the "active ingredient" using alcohol as a solvent, as well as various filtration extraction techniques. Scott obtains encouraging results in 4 diabetic dogs with this extract, but without any biochemical evidence of an anti-diabetic effect, based only on the clinical signs of the animals.

Scott's conclusions are quite original and interesting: (1) There is an internal pancreatic secretion that controls glucose metabolism; (2) In an appropriate way, the secret can be extracted while maintaining its activity; (3) the secret is easily destroyed by oxidation or by proteolytic enzymes, (4) the extracted secret is insoluble or nearly insoluble in alcohol, but soluble in acid water, (5) The failure of previous studies is that they could not prevent oxidation or oxidative action of enzymes. If the first two conclusions are correct, the latter are erroneous, but towards the end it seems, under the influence of the supervisor, Scott adds some pessimistic comments.

He states that the findings are not the result of internal pancreatic secretion. They may, in his opinion, be due to fever, almost constantly present in animals, or to a toxic action capable of reducing the peripheral use of glucose. In 1912-1913 Scott published two short articles on the pancreatic extract process and its consequences (188, 189), but gives up this line of research despite much support from Carlson. We know from Bliss [21] that Scott was present at a communication made by Macleod, Banting, and Best on December 30, 1921, in New Haven. We learn from Paulescu that on November 3, 1921, Scott sent him a congratulatory letter on the valuable results he had obtained, published in the International Physiological Archives. Scott probably took part in the discussions and it is impossible, in this connection, that he did not mention the more convincing arguments of the Romanian author, in connection with which he had congratulated him shortly before. Trifu [194] stated that it was as if Scott had suggested to Paulescu, the

patenting - possibly jointly - and introduction into the United States of his discovery, which could be confirmed by correspondence from Scott's archives, to which we had no access. In 1923, Scott would publish his last article [190] regarding priority in the discovery of the active substance on carbohydrate metabolism. We do not know whether Scott mentions Paulescu's name in this article, but we are convinced that he deeply regretted abandoning the subject in 1912 and that after the publication of Paulescu's work, he no longer, resumed his research. Nevertheless, in Scott's letter of November 3, 1921, he notes that the work had a great resonance among specialists in the field in the United States. Just two months later, Collip would obtain a purified pancreatic extract that would be used with success in the treatment of diabetes.

At the University of Rochester, in the midst of World War I, Murlin and Benjamin Kramer were given an active pancreatic extract that lowered blood glucose levels, but with significant side effects [103-111]. For this reason, his research was interrupted until October 1921, after reading Paulescu's work in the International Physiological Archives (which appeared on August 31); he realizes his mistakes made, in his research and abandons further work in 1916. In a 1923 publication [106], Murlin writes: "The reason for the immediate resumption of this research was the favorable results of Paulescu, which were really encouraging. He found that the injection of the sterile extract on depancreated dogs results in a reduction or even a temporary suppression of hyperglycemia and glucosuria, exactly as an excessive reduction in the formation of ketone bodies. The effect is immediate, reaches a maximum after about 2 hours and lasts for 12 hours. The Paulescu method seemed to us effective and advantageous"[106].

This made a strong impression on him and determined the further fate of his research in the form of an immediate resumption of his experiments, which led to rapid progress in the search for an effective pancreatic extract.

In late May 1922, Moorlin receives a visit from Banting in Rochester, regarding the treatment of one of his patients (named Jim Wharf). Initially, Moorlin attempted to produce a pancreatic extract according to Banting's method. However, it turned out to have strong toxic effects. After a month, Moorlin obtained a pancreatic extract that could be administered orally to avoid the pain caused by subcutaneous administration. Because the result was negative, Moorlin injects a patient named Havens with the extract in the buttock.

The reaction that follows (abdominal pain with vomiting) determines the patient's family to abandon the treatment and return to the Collip’s extract used by Banting in Toronto. Moorlin at this time continues his quest and experiments on some patients in Rochester are so evident that newspapers in that city report on a new cure for diabetes. In September 1922, Moorlin contacts the Wilson laboratories of a pharmaceutical company for the possible production of "Glycopyrene," the name he gave to a

pancreatic extract. Knowing Scott's results in obtaining an alcoholic pancreatic extract effective in lowering blood glucose levels, Moorlin tries to collaborate with him in obtaining a patent that would beat the Toronto group. The idea pleased Scott, who was familiar with the work of Paulescu and to whom, he also offered cooperation, however, rejected by the latter. Time was short and the possibility of intercontinental communication with Paulescu problematic, so Murlin and Scott decided to challenge the patent proposed by the group in Toronto. To do this, apparently, Moorlin made a trip to Washington, D.C., where his stay was unsuccessful and thus, at the very last moment, the Canadians would receive the patent on January 23, 1923. It should be noted that this event occurred 8 months after the patenting of Pancrein by the Romanian scientist.

We cannot conclude this chapter without mentioning the enormous influence that Paulescu's work had on Scott and Murlin. We learn from Bliss [21] that Scott and Macleod discussed at length in December 1921 the problem of Paulescu's pancreas extract (soon after Scott congratulated him for his published results), and Banting discussed it with Murlin in May 1922, then renewed interest in these works. It is impossible that they did not refer to them, especially since everyone was well aware of them, both Macleod [91] and Moorlin [106]. And this confirms precisely the fact that Paulescu's misquotation by Banting and Best in February 1922 [7] was deliberate. Paulescu had achieved far more valuable results than they had, so the only solution on their part was falsification, given that Scott and Murlin were very close to patenting an antidiabetic substance, and Paulescu was too far away to protect the copyright for his years of work!

Israel Simon Kleiner (1885-1966) became interested in the problems of diabetes and pancreatic extract while working at the Rockefeller Institute, with Samuel James Meltzer (1851-1920) in the time of F.M. Allen (1879-1964). Their research focused on carbohydrate metabolism in diabetic patients, whose blood glucose levels dropped much more slowly than in healthy people. They found that glucose injected along with an emulsion-derived pancreatic extract increased the rate of glucose metabolism in diabetic animals. Their research to clarify the efficacy of pancreatic extract on diabetic animals, begun in 1915 [70-73], was interrupted by war and was not resumed until 1919. Meanwhile, in the United States, which was virtually bypassed by World War I, science continued to be funded and methods of glucose determination became more advanced, allowing more accurate results in smaller blood volumes (in 1 ml versus 25 ml). Their results were published in late 1919 (70, 71), their extract being obtained from fresh pancreatic glands treated with distilled low-salt water. After slow intravenous administration, blood glucose is reduced significantly, sometimes to more than 50%. In parallel, experiments have been performed

to demonstrate the specificity of the emulsion's action. Kleiner states that he fulfilled all the criteria to confirm the existence of the internal endocrine secretion of the pancreas: the antidiabetic effect of the glandular extract he obtained. The only serious problem remained the high toxicity of the drug, which had to be solved before starting clinical, therapeutic trials on humans. He also mentions the need to study many other aspects of the purification: the mode of action, the effectiveness of the tests, etc. But unfortunately, Kleiner abandons his research in 1919, at the same time he leaves the Rockefeller Institute. What he failed to do, Paulescu succeeded the following year, the first of the researchers to vividly and in detail demonstrate the anti-diabetic effects of the pancreatic extract, which had no equal before 1923 in Europe and America combined. The only obstacle in his way was the application of the drug to humans, a credit belonging solely to Collip.

PART THIRD
THE DISCOVERY OF INSULIN

Insulin credit must be shared

GENEVA. A translation error that went unnoticed for half a century has prevented a Romanian scientist from gaining so far some of the international recognition shared by Banting and Best in the discovery of an antidiabetic substance, according to the International Diabetes Federation.

The panel report acknowledges that the isolation of "pancrein" from the pancreas of the late Professor N. C. Paulescu of Bucharest preceded the 1921 isolation of insulin by Frederick Banting and Charles Best work.

...Summing up, the committee stated:

"There can be no doubt that Paulescu and Banting and Best obtained an extract of the pancreas containing insulin, and that the pancrein and insulin present in the crude extracts from which the hormone was first obtained are one and the same substance.".

Excerpt from Medical News-Tribune no. 38 September 1971.

Paulescu and the Isolation of Insulin: Ian Murray

"The fascinating story of the discovery of insulin is still controversial. The story is not only fascinating; it is long, goes back at least to the epochal works of von Mering and Minkowski, and has been constantly criticized throughout.""... The discussion has concerned itself almost exclusively with the work of Banting, Best, and their associates in Toronto. Little recognition was given to Paulescu, a prominent Romanian scientist who, at the time the Toronto team began their research, had already succeeded in extracting an antidiabetic pancreatic hormone and proving its effectiveness in reducing hyperglycemia in diabetic dogs.".

"Harvey Cushing, who called Paulescu's results "by far the most important contribution to the subject," applied his method to the groundbreaking neurosurgical work that made him famous.

Paulescu, now recognized as an experimental physiologist of exceptional ability, then turned his attention to the problems of diabetes, a disease that had piqued his interest when he worked with Lancereaux."

"In 1916 he discovered that an aqueous extract administered to a dog with diabetes gave immediate, though temporary, relief of symptoms, but at this point his work was interrupted by the enemy occupation of Bucharest. When he was able to resume his research in 1920, further experiments quickly confirmed this discovery. His results, published in August 1921, proved conclusively that he had succeeded in isolating an antidiabetic pancreatic hormone and demonstrated its effect on lowering blood sugar levels in both diabetic and healthy dogs."

Paulescu summarized his results as follows:

1. Intravenous injection of pancreatic extract into a dog with depancreatic diabetes causes a reduction or temporary suppression of hyperglycemia or even hypoglycemia and a similar reduction or suppression of glucosuria. There is also a marked reduction in acetonemia and acetonuria with, in addition, a significant reduction in urea in the blood and urine. 2. The effect on hyperglycemia and glucosuria depends on the time after injection."

"When all the circumstances are considered, it seems ironic that Paulescu, with all his experience, might be in danger of being forgotten, while the young and inexperienced Banting is remembered as if he alone were responsible for insulin. However, after nearly half a century of experience with the benefits of insulin, it is now surely time to drop the controversy and, remembering Pasteur's aphorism: "To produce fruit, one had to cultivate a tree," gratefully acknowledge all the many workers in many countries over the years who made the "discovery" of insulin possible.

[Excerpts from J. Hist.med., April 1971].

Chapter 13.

N. C. Paulescu (1869-1931) Biographical sketch

At the beginning of the last century, the Faculty of Medicine in Bucharest announces the competition for the prize of Dr. Aristides Serfiotti, who, after his death, left a sum of money to support medical research, at the discretion of the jury appointed by the Faculty of Medicine. Since N.C. Paulescu was a member of the jury at his suggestion, the subject of the research was "Establishing, through clinical and experimental investigations, the role of the endocrine glands in pathology." The proposal was made in 1905. On April 29, 1907, two young Romanian researchers, G. Parhon and M. Goldstein, presented their manuscript of a paper on the announced topic. The jury consisted of the most prestigious figures of Romanian medicine of the early twentieth century, namely T. Ionescu, G. Marinescu, I. Cantacuzino, N. Paulescu, D. Obreja, and Victor Babes. We are not in possession of the archival materials confirming the discussions on this subject, but there is no doubt that the work impressed the committee members, who decided to award the prize, to the two young researchers. Subsequently, in Paulescu's work "The Pituitary of the Brain," [120], published in 1908, the author expressed his gratitude to Parhon for the important information he had provided, which he used in his later work. In turn, Parhon and Goldstein would acknowledge

Paulescu's repeated services and contributions to the study of the endocrine glands. Since the work was to be printed soon, and since the Romanian language was not widely known, it was decided to publish it in French. It may very well be that it was Paulescu who suggested the final title of the work: Les Sécrétions Intérnes. It appeared in Paris, at the Maloine Publishing House in 1909 [119]. To our knowledge it is the first work of its kind, over 807 pages long, which deals with everything that was known at the time in this uncharted field of future endocrinology. Let us not forget that the concept of hormone was first put forward by Sterling in 1902 [21], to refer to the Secretin described by him. It was not until 1913 that Biedel would publish his work "Internal Organ Secretion; Physiology and Pathophysiology" in London [20]. At this time, endocrinology, as a science, was already clearly and distinctly defined.

In the work of Parhon and Goldstein, the chapter on diabetes mellitus begins with the words: "The existence of a connection between this syndrome and a disorder of the internal secretion glands leaves no doubt.

The existence of diabetes mellitus, the presence of diabetes in some cases of acromegaly or gigantism, in some cases of Bazedov syndrome, the appearance of glucosuria after injections of adrenaline, are facts that cannot go unnoticed. But the pathogenesis of other cases of diabetes remains rather unclear.

Then they considered the neurogenic theory (overly speculated after Claude Bernard's famous observation about the appearance of glucosuria after puncturing the 4th ventricle.), theories of receiving elevated sugar levels, or, conversely, of decreased peripheral glucose utilization. Many of the theories of the time, have not been confirmed. However, the discussions started then gradually led to a correct understanding of the etiopathogenesis of diabetes, as it will find confirmation in the works of Paulescu in 1912 [80] and remains valid, obviously with some minor adjustments, to this day. The paragraph which confirms this view is as follows: "A large number of authors attribute an important role in the pathogenesis to diabetic pancreatic islets of Langerhans. We quote in this context Sobolev (1900), Opie (1901), Weixelbaum and Stangl (1902), Finney, Tuano and Delamar (1907), Lancereaux (1904), Sawyerbeck (1904-1905), Lazarus (1904), Laurent (1904), Hoppe Seiler (1905), Seiben, Tyrolois and Debret." Parhon and Goldstein adhere to the views of the above authors, not excluding, however, the existence of non-pancreatic diabetes.

It is interesting to note that the work of the Italian Dominici: Experimental Studies on the Effects of the Removal of the Pancreas in Animals (Giornale internaz. della scienze mediche. Xl, 1889) (published a few months before the famous work of von Mering and Minkowski) is cited in the chapter on non-pancreatic diabetes, because the Italian author finds no glucose in urine in depancreated animals.

Finally, the third short chapter on diabetes mellitus presents the case of a 20-year-old young man who was treated with the Mebius antithyroid serum (manufactured by Merck), without the expected results obtained earlier by Leonard and which probably referred to elderly patients with diabetes.

This is indeed a real monograph on endocrinology (one of the first) emphasizes that in addition to Paulescu's outstanding contribution to the field of diabetes, there were other Romanian researchers involved in deciphering the mysteries of this disease.

Reading this monograph, it is easy to understand that Paulescu had no influence on the work of the younger researchers, since his concept of the origin and development of diabetes, first published in the Physiology textbook, printed in 1907 [152] after Parhon and Goldstein had finished their monograph, is completely missing there.

Nicolae Paulescu was born in Bucharest; October 30, 1869. From his early years in high school (he teaches at the Mihai Vitazul High School in Bucharest) he is known for his special intelligence, studying Latin and Greek, among other languages (which will enable him to read the philosophical works of Platon in the original and Aristotel as well as Latin authors). French would become the second language in which he would write most of his works directly. His talent for drawing from this period would later help him in creating the true histological or anatomical miniatures that would illustrate many of his works. He played the piano and organ well and had deep inclinations toward philosophy and all human culture. The humanistic side of his personality should be the subject of closer study.

After graduating from high school in Bucharest, Paulescu left for Paris in the fall of 1888, where he entered the Faculty of Medicine. In 1891, after 3 years of intensive work, Paulescu wins one of the first places in the competition, which will allow him to obtain a position in the medical service at the Hôtel Dieu (Hôtel of God), headed at the time by Professor E. Lancereaux, one of the greatest clinicians of the time, president of the Paris Medical Academy. From his first year, Paulescu notes that Lancereaux between the two establishes a collaboration in which Paulescu will benefit from the experience of the great clinician, while the latter will be rewarded by the young man's extraordinary work force. The Romanian researcher who would eventually materialize, in some 4,000 pages of monumental medical synthesis, the Lancereaux-Paulescu Medical Treatise.

Lancereaux's intuition regarding Paulescu's exceptional value can be illustrated by the latter's conditional acceptance as head of service at the Notre-Dame du Perpueil-Secours Hospital, where Lancereaux moved in 1894. In this service Paulescu performed a complex activity, both caring for patients, ordering enormous clinical and anatomical-pathological material, and conducting research that would be admired by the hospital staff. His

tremendous powers of observation, his capacity for synthesis, doubled with an iron will, enabled him, despite his rather frail physical constitution, to achieve during his 12 years in Paris a productivity unparalleled by his generational colleagues. Duty to the country he loved with passion and even passion led him to abandon the position offered him in Paris, to take the chair at the head of Lancereaux or other offers from Switzerland or the United States. In 1900 he was appointed professor in the Department of Physiology, which he founded in Bucharest and which he would direct for 30 years, until his death, which occurred after great suffering, on July 19, 1931.

Thirty generations of physicians could admire the educational qualities of one who had won at the European level, a reputation unparalleled among his compatriots. He was actively involved in the reorganization of medical education, which he points to the French model, representing at the time the most powerful medical school in the world. A delicate but urgent issue that left no room for debate, the physiology exam was the most serious obstacle for students in his early years, Paulescu earned the respect and admiration of students, who found near him when they were faced with difficulties. from corrupt officials. Paulescu had few friends among his generational peers who did not understand his work metronomically in the laboratory set up in the physiology department, where he spent most of his time. He arrived daily at the same hour with a carriage to the Faculty of Medicine, where he left for the evening, always taking with him, 2 or 3 students who intuitively understood what they understood, the research work of their teacher. A revision of his trajectory, with the publication in 1907 of the first Handbook of Physiology (nearly 1000 pages, lithographed after manuscript), of 4 volumes of the Treatise on Medicine (first in 1903, last in 1930), of 3 volumes of Treatise of Medical Physiology (1919-1920-1921), a monograph entitled The Pituitary Brain (1908), and dozens of works in internal medicine, cardiovascular and renal physiology, endocrinology, and especially endocrine secretion of the pancreas. We must imagine that his work has been continuous and persistent. He shows us, among other things, that one of his studies includes observation of the animal's condition, both on December 31, late in the evening, and on the morning of January. At eight and a half o'clock we must admit that this behavior expresses more than passion, perhaps even passion, a defect he would criticize in advance for his long philosophical dissertations.

His love of country has led him to nationalism, the surplus of which will be fully exploited by his enemies. His instinct placed him in the orbit of anti-communism without reservation, perceiving the doctrine emanating from the east of Europe as the greatest danger to the Romanian people. All his fears would be painfully confirmed by the tragedy experienced by the country in the last 40 years. After the unjust award of the Nobel Prize to

Banting and Macleod in 1923, Paulescu tries to restore the truth about the discovery of insulin, but is disappointed by the lack of support from his colleagues in the country and from the authorities, who added a polite rejection from some French academics, who avoided referring to the Paulescu case despite the clear evidence of the true discoverer of insulin.

He would die bitterly, not without warning the scientific world about the dangers of spreading aggressive and immoral behavior in scientific research. He would conclude his critical essay as follows:

"At one time I believed and learned from others that a scientist could work in complete safety--because I was sure that with the publication date of his work he could accept any injustice. Unfortunately, I must now admit that I was quite wrong in this regard. But I find it impossible to bear the other vice, even more ugly, of stealing a scholarly work done by someone else. It would be disastrous if this dishonest practice were accepted in science, which must remain pure and untainted as the Truth that science serves.

I therefore call for an impartial international tribunal to investigate scientific fraud, since there is one case of investigating literary fraud."

Paulescu's warning, ignored at the time, proved prophetic. Scientific fraud turned out to be more widespread than originally anticipated. Finally, "committees," "commissions," or other bodies were established in the United States, as well as in other countries, to try to prevent the spread of unfair practices in the world of science. And in this area of medical morality, it has been shown that Paulescu's steps followed a straight road that clearly did not suit many of his contemporaries. Based on the notions of Christian morality applied to the field of science, Paulescu never abdicated, although his "inflexible" attitude troubled many unworthy members of the scientific community.

Chapter 14.

The Experimental Stage preceding the Discovery of Insulin

In 1899, N. S. Paulescu published in E. Person his memoirs of the works entitled "Exposé des Titres & Travaux Scientifiques" (Exposé des Titres & Travaux Scientifiques). On page 10 is the following quote:

"Among other things, we have undertaken work with Professor Dastre on the isolation and study of the active product of pancreatic internal secretion. This work will be published shortly."

We do not know the fate of this work. We believe that because of the many research problems he dealt with during this period (1888-1899), when he received three doctorates in Paris, the paper remained unpublished. Note, however, that Paulescu has since had a correct conception of the etiology of

diabetes, which he considers a consequence of the lack of endocrine secretion of the pancreas. This text can be considered documentation of his entry into an extraordinary scientific adventure, culminating in the discovery of insulin.

Also in 1899, in the "Journal of Internal Medicine" (p. 371) with D. Reinier (a young surgeon and friend with whom he would acquire an unusual surgical dexterity) in "The Thyroid Gland (Normal and Pathophysiology. Clinical Considerations and Experimental Studies"), we find the following symbolic text for his concept of the etiopathogeny of diabetes, which will not leave him for the rest of his life:

"The history of the physiology of the thyroid organs, and of the physiology of the pancreas or adrenal capsules, includes two periods: the first, clinical, the second, experimental. First, the role of the gland is discovered, observed, and established; Lancereaux, in 1877 (Bull Acad. Méd., 1877. 2nd series, Vol. XV, p. 1215) confirms and attempts to explain uncertain aspects, notes causal relations between certain pancreatic diseases and a particular type. of diabetes; he detects and establishes, thus condensed into the undisputed existence of one of the most important functions of this gland.

Twelve years later von Mering and Minkowski (62-eme Congrès des Médecins allemandes. Heidelberg, 1889, Berliner Klin . Wpsch.,1889, no. 8, p. 167) were able to completely remove the pancreas in dogs and determine its appearance. diabetic syndrome; they simply confirm what clinical observation had established before. Further experimental studies are aimed at explaining the facts of observation."

We cannot leave the past century without stressing the great merits of the celebrated French clinician, pathophysiologist, and anatomopathologist Lancereaux (1829-1910), Paulescu's first and most important mentor, who in two fundamental works he published before 1900 [79] , 81] provided the basis for modern clinical diabetes. He certainly demonstrates the relationship between the pancreas and one form of diabetes (which he calls "pancreatic diabetes," later called type 1 diabetes) as well as the existence of two forms of diabetes (which he calls) "fatty diabetes," future type 2 diabetes), data that remain relevant to this day. Let us not forget that at that time diabetes was also an obscure disease for which a variety of hypotheses have been explained. From Lancereaux, Paulescu was able to adopt those medical concepts that over the years proved most fruitful: the completion of clinical observation with verification (confirmation or refutation) experimentally. If Paulescu finally came to the discovery of endocrine secretion of the pancreas, it was because, in his opinion, they met a highly professional clinician, an experimentalist of extra-Cartesian rigor, a surgeon of outgoing ability. in general (the creator of original microsurgical procedures that have remained as such in medical history) and a physiologist whose spirit of insight could forever make him one of the great physiologists of the world.

Between 1901 and 1910, all of Paulescu's efforts were devoted to writing Volumes 1 (1903), II (1906), and III (1912) of the monumental Lancereaux-Paulescu Treatise on Medicine, a synthesis of medical knowledge from that while based on an original approach to pathology, the fruit of a collaboration between the two scientists for more than a decade, but to keep up with the chronology of publications, the brilliant chapter on the endocrine pancreas in this Treatise will be analyzed later.

We do not know when Paulescu reached the expected conclusion about the role of the endocrine pancreas in the assimilation of all food principles-proteins, carbohydrates, and lipids. But this is the result of systematic experiments, approached and interpreted with a physiological logic that transcends the rigor and precision of everything he knew in the field. His concept of diabetes is a surprising fact, because diabetes is now characterized by "disruption of carbohydrate, lipid and protein metabolism." This is exactly what Paulescu invariably proved when, after 1916, during his experimental research that led to the discovery of insulin, he discovered that endocrine secretion of the pancreas (which he then called pancrein) also affects the metabolism of carbohydrates, lipids and proteins. The Canadian authors also came to this conclusion, but a few years later!

It must be said that after 1900, when Paulescu returned to the country to take the night chair with the other chairs of physiology at the Faculty of Medicine in Bucharest, he was still in constant contact with the scientific world of the French capital. In 1901 he received his third doctorate in science from the University of Paris (after his doctorates in medicine and surgery in 1897 and in physiology in 1899), followed by two other French awards: the title "Officier d'Académie," conferred March 1, 1902, by the Ministry of Public Education and Belle le Chlor in Paris, and the Patent of November 30, 1902, which authorized the wearing of "Academic Palms," an order issued by the Ministry of Public Education in Paris. Apparently, the publication in Paris of the first three volumes of the Medical Treatise of Lancereaux-Paulescu, as well as the monograph L'Hypophysse du Cerveau, represented the underlying motif of the close contact maintained by Paulescu with Paris, at least until the year 1910, when the distinguished Master Professor Lancereaux, long-time president of the Paris Academy of Medical Sciences, passed away. Arriving in Bucharest to set up a department of physiology at the Faculty of Medicine, Paulescu wrote an extensive course in medical physiology, stenographed after exhibitions held at the turn of the century, and lithographed after Rosenthal's signature handwriting in 1907 [152]. Obviously, the text was written in Romanian, and we do not claim that it was known abroad. From the point of view of studying the evolution of Pauline's concept of diabetes it is very instructive. From this course we will reproduce passages that relate to this topic:

"...The pancreas. The pancreas plays a major role as an externally secreted gland; outside this role it also plays the role of an internally secreted gland, a function discovered by Lancereaux in 1877 in diabetic patients in whom he discovered changes in the pancreas. After this discovery, physiologists attempted to extract the pancreas from animals, which was very difficult. And for a long time, von Mering and Minkowski were able to extract the pancreas from a dog that had diabetes. In pancreatic diabetes, a man either progressively or suddenly becomes unusually thirsty, which does not kill as much water as he would drink. up to 30 liters per day. The amount of urine removed is proportional to the amount of water drunk. The urine in this case contains a lot of glucose, up to 1,500 g per day. With thirst the person also experiences severe hunger and with all the amount of food he always becomes weaker, proving that assimilation is no longer made. This phenomenon lasts from a few months to 2 years; assimilation is no longer produced, and the man belongs to the favorable field of tuberculosis, which in diabetics finds tissue soaked in glucose, the conditions necessary for the development of its trunk. Thus, most pancreatic patients die of tuberculosis. Others die differently, such as under the influence of cold, some infections, when the amount of urine decreases, the breath smells of acetone, and the patient falls into a comatose sleep.

Diabetic thirst is related to dehydration of the body, when water is absorbed by glucose that can no longer be used; and hunger is caused by not using glucose. Total pancreatic absorption in dogs causes the same diabetes as in humans: glucose, urea, hunger, thirst, death.

Pancreatic diabetes is also called mild diabetes because the individual is always thin. In addition to this diabetes, people with arthritis also have fatty diabetes, where the amount of glucose removed is a maximum of 100 grams per day.

The cause of diabetes mellitus. Linking the Wirschung canal to the dog, no diabetes; So it's not a fact that pancreatic juices are not going into the intestine, is the cause of pancreatic diabetes. Resection of the head and duct of the pancreas, again we don't have diabetes. Furthermore: by putting a piece of the pancreas under the skin and removing the pancreas some time later, we don't get diabetes. Therefore, the pancreas, wherever it is located, plays a major role in glucosuria. There are some authors who argue that glucosuria is caused by damage to the abdominal nerve when the pancreas is excised. Thus, the pancreas is a gland with internal and external secretion; the internal plays a role in the preparation of glucose for its absorption. When the pancreas is gone, the liver no longer fixes glucose as glycogen.

Three important conclusions are drawn from this text:

(a) The pancreas is an organ with dual secretion: external and internal

b) the endocrine secretion of the pancreas is necessary for the use of glucose in the body;

c) In the absence of the pancreas (its endocrine secretion), the liver can no longer fix glucose.

This last conclusion proves that Paulescu was conducting experimental studies at the time that included both pancreatectomy and lobectomy of the liver. The results of this experiment would be published between 1911 and 1913, both at home and abroad [121-135]. In vas. III of the Treatise on Medicine, written in 1912, states:

"Unpublished studies by one of us seem to indicate that the product of the internal secretion of the pancreas plays an important part in the absorption of glucose in the liver.

No one has yet reported a relationship (causality) between endocrine pancreatic secretion and glycogenic liver function. This is an aspect that has so far been understudied.

Some of the personal data were published in 1912 in Volume III of the Treatise on Medicine. In the chapter Liver (pp. 1013-1145) numerous interesting facts are presented, of which, however, we will mention only the most significant:

Pp. 1020. Physiology

"The liver has two main functions:

1. that which causes certain food substances to undergo the transformations necessary for the process of tissue assimilation; 2. that is the secretion of bile.

I - protein and glucose enter the blood of the portal vein from the intestine during digestion.

(a) The liver receives albuminoids, probably also some of the fats that come from the intestine, fixes them in a little known form and returns them to the circulation after converting them to proteins and lipids that are normally in the blood.

(b) The liver also retains carbohydrate substances that pass through the liver and fixes them into its cells. In particular, glucose by an unknown mechanism is converted here by its dehydration into glycogen, which is stored in the protoplasm of its cells. Apparently, the attachment of glycogen to the liver is promoted by the internal secretion of the pancreas; this interference is less evident in the fixation of glycogen in muscle fibers. The amount of glycogen contained in the liver varies widely; on average it is 3 or 4 percent, reaching up to 10 percent or more after a carbohydrate-rich meal. But this proportion decreases considerably and may even become zero after quite a long period of fasting or as a result of hypothermia or excessive exercise.

Liver glycogen is then converted into glucose by a special diastase produced by liver cells, a diastase that is destroyed by boiling. The resulting glucose is reconstituted by the blood, depending on the body's needs.

Glycogen conversion in the liver in living creatures occurs up to a certain point, depending on the nervous system. Gastric burning below the midline (between the acoustic and pneumogastric nuclei) causes hyperglycemia and glucosuria (C. Bernard), which stop when the hepatic glycogen reserve is depleted or absent in animals whose liver has been cleared of glycogen by long-term starvation.

Nevertheless, since it has been shown that these phenomena do not occur when the splanchnic nerves have been pre-cut-and, on the other hand, it is known that the bulbar sting causes abdominal vasodilation-we may conclude, pending more complete information, that the bulbar sting causes vasodilation of the liver after vasomotor inhibition of that organ, inhibition transmitted through the internal network." that hepatic vasodilation leads to an excessive conversion of glycogen into glucose and hence to hyperglycemia with glucosuria.

Moreover, any bulbar agitation, such as that caused by asphyxia or hemorrhage anemia (syncope), can cause hyperglycemia and glucosuria by a similar mechanism.

Arterial blood always contains a constant proportion of glucose (1 g to 1.5 g per liter) that is consumed by the tissues, whereas venous blood contains less than arterial blood. Some authors have tried to show that the body can form glycogen not only from carbohydrates, but also from albuminoids; - In fact, the liver replenishes its glycogen even if carbohydrates are excluded from the diet.

On the other hand, it has been established that the body can still produce glucose when glycogen has disappeared from the liver - for example, due to a sufficiently long fast; Under these conditions, indeed, blood glucose levels are not significantly reduced.

In addition, some diabetics are known to eliminate significant amounts of glucose even if their diet no longer contains carbohydrates. Nevertheless, it has not yet been strictly demonstrated that the body has the ability to convert proteins into carbohydrates-glycogen and glucose-as needed. In addition, no evidence suggests the production of these substances from fats.

Glycogen, which is not dialyzable, represents a fixed form of carbohydrates in the body's economy, whereas glucose, which is dialyzable, represents their circulating form.

Excitation of the vagus nerve causes hyperglycemia: it may therefore be assumed that these nerves contain filaments that do not fit the vasomotor nerves of the liver-the inhibitory cells are contained in the adrenal

Some authors believe that the effects of dissection and excitation of the adrenal nerves are vague. on glycogen conversions. In glucose, they are independent of any changes in blood flow; the plums sink in their glucose-forming nerves, and the latter in their glucoinhibitors.

Recent studies show that even under these conditions the liver can still fix levitation. Observation has shown that the blood glucose content remains constant in spite of the fact that food intake is intermittent and tissue intake is constant. This is because there is a regulator of blood glucose levels in which the liver fixes food sugar in the form of glycogen and excretes it into the blood by conversion into glucose in proportion to the amounts consumed in the tissues. This apparatus is represented by the hepato-pancreatic gland and the nervous system.

Unpublished experimental research by one of us seems to indicate that the product of pancreatic internal secretion plays an important role in fixing blood glucose levels in the portal vein, in the form of a spiral in the liver. This preliminary fixation appears to be absolutely necessary in order for this sugar to be absorbed by the tissues. In fact, in cases of pancreatic insufficiency, the liver no longer fixes glucose as glycogen, so that these sugars, poorly processed and unable to serve tissue nutrition, accumulate in the blood and, when they exceed the 3/1000 proportion, are eliminated through the urine as extraneous substances.

It has long been known that in animals subjected to partial pancreatic excretion, glucose appears in the urine whenever large amounts of sugar or starch are quickly absorbed-as if under these conditions the liver can no longer fix all the glucose that reaches them from the gut.

In animals completely devoid of the pancreas, glucosuria occurs not only after a carbohydrate meal, but also after a diet consisting exclusively of fats and albuminoids, and even in the absence of any diet. In these cases, the body can no longer absorb glucose, whether it comes from dietary carbohydrates, from dietary albuminoids, or from protein substances that are part of the tissues. In the absence of Paulescu's notes and workbooks, we are obliged to go through the steps of his research through the several references he makes in the Treaty on Medicine or the Treaty on Medical Physiology. The passage underlined above indicates that before 1912 Paulescu implicitly suggested the existence of endocrine secretion of the pancreas. Thus, in studying the "origin of glycogen" (121-135), Paulescu discovered, in a series of experiments conducted according to his rigorous methodology, that glycogen recovery in the liver requires the presence of endocrine secretion by the pancreas.

A valuable text pertaining to the clinic of etiopathogenesis and diabetes was published by Paulescu in 1912 in the same volume III of his famous "Lancereaux-Paulescu Medicinal Treatise" [80] in a chapter devoted to the pancreas. Here is what this text sounds like, which marks the modern era of diabetes and from which we can judge the firm hypothesis with which Paulescu began in his experiments, which would lead him in 1916 to the discovery of endocrine secretion of the pancreas:

PANCREAS

Pp.925-927. Physiology:

"II. In addition to its role of preparing food for absorption-the pancreas also has an equally important function by which it intervenes in the preparation of these absorbable substances, especially carbohydrates, for their assimilation.

Lancereaux in 1877 emphasized what he had hitherto suspected to be this function by describing a form of diabetes occurring in people in whom the pancreas suffered from a pathological process. He regarded this diabetes as resulting from the functional suppression of the pancreas and called it PANCREATIC DIABETES. (E. Lancereaux. Huli Acad. Medicine, 1877, p. 1215). Partial ablation of the pancreas does not cause diabetes if the remainder is less than one-tenth the weight of the organ, but if the fragment does not reach this size, glucosuria occurs

Food is more or less abundant, meaning the appearance of glucose in the urine, especially after a carbohydrate-rich meal.

Ligation and resection of the pancreatic outlet ducts are not accompanied by diabetes. The same happens after the entire duodenal part of the organ is removed, if the fragment remaining in the abdominal cavity is large enough - although it is the absence of excretory ducts that deplete its excretion into the duodenum. It follows that diabetes is not the result of a defect in the penetration of pancreatic juice into the duodenum; in other words, it is not the result of suppression of exocrine pancreatic secretion 14.

Furthermore, if a pancreatic graft is made in the subcutaneous abdominal tissue with all the blood vessels preserved and the connection between them and the circulation of the skin established, there is no diabetes. But as soon as the subcutaneous pancreas graft is removed, glycosuria appears. Thus, suppression of internal pancreatic secretion causes diabetes.

These experimental facts also prove that abdominal nerve plexus lesions caused by surgery to remove the pancreas play no role in causing diabetes, as some authors claim 15, 16, 17.

The question arises: how can endocrine suppression of pancreatic secretion cause diabetes?

Several hypotheses have been proposed to answer this question, but none are supported on a firm and conclusive basis.

Pancreatic transplantation and the fact that the liver and muscles of depancreatic animals no longer contain glycogen have led us to recognize that the product of pancreatic secretion acts on sugar - which enters the liver by portal vein blood - and causes it to undergo some changes that allow it to first be metabolized, that is, stored as glycogen, by the liver, muscles, them - And then to be used (consumed) by the tissues. Or, in the absence of endocrine secretion by the pancreas, blood sugar levels, being unassimilated, are not fixed (in the liver) in the form of glycogen and not used by the

tissues. Thus, it accumulates in the blood (hyperglycemia), causing osmotic effects (tissue dehydration, polydipsia) and, being unusable (impairment, azoturia, polyphagia), is excreted with the urine (glucosuria) as a foreign body.

This text represents the most accurate interpretation of the etiopathogenesis of diabetes, demonstrating that Paulescu, unlike the Canadians, had a clear clinical and pathophysiological vision of the disease already in 1912. p. 42: "Unlike Kleiner, Paulescu did not place his work and the implications of his findings in the context of past and present knowledge." The Canadian historian repeats the error of Banting and Best: here he presents Paulescu's work in the opposite direction of reality. Perhaps because of bias, perhaps because of ignorance. Both, however, are equally condemned.

Pp. 933-936. Diabetic insufficiency of the pancreas

Lancereaux, in 1877, as I have already said, is the first who - relying on two personal cases and many others - admits of a causal relation between diabetes and certain serious diseases of the pancreas. Returning to this question in 1883, after numerous observations, he again defines the syndrome with which we are dealing and calls it pancreatic diabetes.

In the twelve years of your first communication with Lancereaux and the year after the second. based on the clinical data established by this physician, two physiologists, von Mering and Minkowski, were able to remove the pancreas in dogs and experimentally create the diabetes already known in humans.

Glucosuria is observed:

1. in disorders of the pancreas of traumatic origin; in hemorrhages, when the glandular substance is massively destroyed;

2. in some toxic pancreatopathies with fatty degeneration of acinar epithelium;

3. in microbial pancreatopathy; on the surface and gangrene of the gland;

4. in neoplasms of the pancreas, especially in cases of cancer of the head of the pancreas, when the rest of the organ is atrophied and sclerosed.

In all these conditions, mild glucosuria in relation to the diet is most often observed, which is rarely completely absent.

The situation changes when the pancreas has stopped its development (aplasia), when it is the site of a degenerative fatty process, or when it is affected by sclerosis after arterial or tubular lesions. In these cases-as in pancreatic lithiasis and pancreatic cysts-glucosuria occurs more or less prominently.

Pancreatic lesions occurring in diabetes vary according to the cause that causes them: traumatic, toxic, microbial, tumor agents.

Most often at autopsy, these lesions are found in the form of: fatty degeneration, atrophy, sclerosis, stenosis, and Virsung's canal obliteration. Microscopic examination shows lesions of the oca, which are fatty or sclerotic, and Langerhans islets, which are less affected.

But it happens that sometimes when a diabetic is autopsied, none of the lesions described below occur, the pancreas has a perfectly normal appearance.

Glycosuria leads to hyperglycemia, that is, the accumulation of sugar in the blood - and, as a result of changes in the pancreas, this sugar exceeds 2 g%, it is excreted with the urine. Glycosuria is discrete and transient when it is a transient pancreatic disease - such as lithiasis - but, conversely, very abundant and persistent when it is a progressive glandular lesion; In this case, the amount of sugar removed in 24 hours ranges from 30 to 120 grams.

If febrile illness occurs under these conditions, the urinary glucose level decreases and even disappears at the time of death (ii.

Hyperglycemia, which leads to a large amount of water in the blood, causes polydipsia, which is manifested by an urgent and immediate need to consume fluids sometimes in colossal amounts (6, 8, 10 liters or even more per day), without being able to quench thirst.

Polydipsia leads to profuse polyuria, proportional to the amount of fluid ingested: 6, 8, 10 L or more within 24 hours. Transparent, clear, slightly colored urine has a density of 1030 to 1050, depending on their sugar content.

Polydipsia is added to polyphagia; the patient eats more than the normal amount of triple or quadruple food, and even finds himself unable to fill up completely.

However, although patients eat excessively, they become weaker, the subcutaneous fat layer disappears, the skin dries out, thinning and wrinkling; the results of diabetic (pancreatic) phisis.

Otherwise, memory diminishes, intellectual work becomes impossible, sexual potency is lost, muscle loss decreases day by day until the patient, even in the absence of fever, no longer / all leave the bed.

Steatorrhea and lipuria, characterized by the presence of fat in the feces and urine, are sometimes added to these symptoms; in some diabetics, large amounts of fat in the blood can be isolated.

The evolution and duration of the diabetic syndrome varies considerably. Its denervation depends on the return to normal of the altered elements or their destruction; thus, for example, some microbial pancreatopathies lead to healing, whereas neoplasms of the gland always lead to death.

But in evolutionary disorders of the pancreas, the end comes as a result of functional insufficiency of the organ, leading to death within 1-5 years.

In this case, debility and asthenia increase steadily, and the patient

succumbs to either collapse, diabetic coma, or pulmonary tuberculosis.

The diagnosis of this syndrome is usually simple and is made by urinalysis.

Its prognosis, severe in fleeting cases, is conversely very serious if the diabetes becomes permanent and progressive.

The treatment of diabetic syndrome varies according to the cause of the pancreatic disease that causes it.

Ingestion of fresh or gastric gland has given mediocre results; In any case, it has given only a fleeting improvement, as we have been able to find several times in our hospital.

The most appropriate regimen for this syndrome is to avoid foods attacked by pancreatic juices and replace them with others that can be digested by digestive juices. Thus, for example, milk with light gastro-duodenal digestion is of great benefit in pancreatic insufficiency."

From the papers published by Paulescu between 1899 and 1912, it appears that he analyzed not only clinical work, but also experimental work, relying on his own conception of the etiopathogenesis of this disease, in the center of which he places "endocrine secretions of the pancreas," still unproven, but assumed by many personal clinical arguments or the results of data from other researchers. With force

Distinguished by his unusual and precise reasoning, Paulescu addresses the many misconceptions supported by some authors (who have put the center of the problem, or the liver, or the kidney, or the nervous system) by demonstrating that the pancreatic diabetes described by Lancereaux is related to a lack of internal secretion. pancreatic, which is important both for glucose use in lysate (glycogenesis) and for its metabolism in the peripheral tissues.

We should mention here that, at that time, the nature of endocrine pancreatic secretion was quite uncertain. Moreover, the protein nature seemed the least likely. It was thought to be a rather special chemical compound, perhaps simple, but with a high biological impact. This explains why many researchers, using the methods provided for obtaining the "anti-diabetic principle," tried first and foremost to remove the protein substances. The only hormones known at the time, secretin and adrenaline, were considered "unprotected" in nature. Obviously, their molecular structure was not yet known. The concept of "internal pancreatic secretion" was thus floating in general obscurity. This is due to Paulescu's attempt to treat diabetic patients with a fresh pancreas, Unsuccessfully this attempt, dating back to the first decade of this century (as evidenced in vas. III of the Medical Treatise, printed in 1912), when Paulescu, professor of physiology, also worked as a doctor in a medical institution funded by French support in the premises that would later become the Institute of Endocrinology, the attention of the clinician turned to laboratory research, the only one able to

shed light on the etiopathogenesis of the terrible disease, which at the time had killed thousands of lives in a terrible way young. Today's reader must imagine that the onset of diabetes in childhood or adolescence equaled a verdict of slow death in a severe diabetic coma amidst an unimaginable swarm. Before this show, the doctor of the time could only help the helpless and humbled. We know from reports of the time that Paulescu displayed a great sensitivity to everything that meant human suffering, so that his commitment to combating non-infectious diseases had a motivation not so much "scientific" in the strict sense of the word, but especially "humanistic. Profound and irreversible. Gradually, the idea of discovering an antidiabetic hormone would become an obsession that would never leave her. This explains why on New Year's Eve, 1920, he leaves his laboratory late at night to return early the next morning to record the effects of the pancreatic extract given to a diabetic dog in a multi-day experiment. This way of spending New Year's Eve shows that his earthly ideal was different from those for whom the holiday meant withdrawing from everyday worries in favor of more pleasant and relaxing activities. But in these moments we will return It is difficult to determine the exact chronology of the research Paulescu conducted on the role played by the pancreas and liver in the etiopathogenesis of diabetes, primarily because the entire archive in which the research notes, notebooks and notes were kept, as well as the choreography of illustrator Researchers, they were destroyed in the late fourth decade in an unfortunate combination of political temptation. All documentation was kept in strict order, left to Paulescu by one of his students, Dr. V. Trifu. Pursuing his political beliefs and already threatened with imprisonment, declaring a night of inevitable search for safety, hastily and without choice, he threw into the fire everything that was a manuscript containing possible texts that could be interpreted as contrary to the political order that was being established. Only those who have lived through those times can understand how it is possible to go to prison. A simple, even uncontrollable, delusion could be enough. A written document, seemingly innocent, usually meant a safe conviction.

This episode was recounted by Dr. Constantin Angelescu, the sister's nephew and an assistant in Paulescu's physiology department, who will remain the guardian angel of Paulescu's legacy until his death in 1990. From the scraps left behind by the devastating roll coming from the east, he was able to reconstruct his scientific trajectory, but he could recover almost nothing from the research documentation left behind.

Chapter 15.

Experimental data on the glycogen function of the liver

The first series of experiments carried out by Paulescu concerned the study of the glycogenetic function of the liver. Although publications on this subject do not appear until 1911, in the Annales de Biologie de Paris, one can support the idea that

they began before 1907, since the "Course of Physiology" lithographed that year states that when the "pancreas" no longer exists, the liver no longer fixes glucose in the form of glycogen ". Some evidence also appears in volume 111 of the 1912 Lancereaux-Paulescu Agreement on Medicine. Nevertheless, Paulescu provides a comprehensive analysis in Volume II of the Treatise of Medical Physiology.

In the chapter "Assimilatory Liver" (pp. 342-353). We shall return to this chapter. Note here that as early as 1916 Paulescu concluded that the glycogen breakfast of the liver depends on "the internal secretion of the pancreas" (p . 344). On the next page, which concerns the regulation of blood sugar levels, Paulescu asks:

"Is there a blood glucose regulator?

It is not known exactly how what is attributed to the liver actually relates to the pancreas.

During these studies, Paulescu describes in detail the "non-glycogenic" function of the liver, which, according to his experiments, occurs by converting proteins into carbohydrates (glycogen), a process that, according to his experimental data, seems impossible starting with lipids.

To determine a more precise time, the moment when Paulescu reached the conviction of the fundamental role of the pancreas in glycemic homeostasis, we will return to the series of experiments he conducted between 1913 and 1916, which allow us to draw precise conclusions:

"After complete ablation of the pancreas the ability of the liver to retain glycogen is greatly reduced.

Muscle glycogen is less affected, and the myocardium is not affected at all. This finding leads him to state, "In dogs with pancreatectomy, the ability of the tissues to store glycogen is not completely destroyed, but only reduced. It is a concomitant phenomenon, that is, a consequence, not a cause, of diabetes" (p. 317).

Finally, at the end of the chapter Paulescu states:

"War surprised us when we tried to test our hypothesis about the role of the pancreas in assimilation.

We summarize here, briefly, some events that point in the direction of our research" (p. 320).

Sometime between 1900 and 1911, Paulescu developed an original surgical technique for the complete removal of the pancreas (for the induction of pancreatic diabetes), sometimes involving the removal of a lobe of the liver, to establish the effect of pancreatectomy on liver glycogen.

The latter method was used in works he published in later years. In one of his works, published in 1919 together with C. Mihailescu [137], one of his pupils, who defended his doctoral thesis on the glycogenic function of the liver, we find the following conclusion:

"In diabetes mellitus, the ability of the tissues to fix glycogen remains intact, so to speak, in contrast to what happens in diabetes by removal of the pancreas, where this capacity is much lower.

The marked decrease in glycogenic liver function in diabetic dogs after

pancreatectomy is the conclusion of work published the following year [138]. It should be remembered, however, that these papers, published in 1919-1920, were done before 1916, but their printing was delayed because of the war.

From Paulescu's personal communications, published in the second volume of the Treatise of Medical Physiology, published in 1920, it appears that as early as 1916 he came to the conclusion that there was an internal secretion in the pancreas, which he identified in the pancreatic extract he obtained through - the original method administered to dogs with diabetes caused by pancreatectomy, temporarily eliminating all the characteristic symptoms of the disease. He calls it an antidiabetic pancreatic hormone, which is physiologically and pharmacodynamically characterized as Pancrein. Romanian diabetic historiography must establish, based on existing documents, the exact date when Paulescu first obtained and used the pancreatic extract.

Chapter 16.

Textbook of Medical Physiology: 1920.

Because Bucharest was occupied by German troops during the war, the universities ceased operations and Paulescu's laboratory on the first floor of the Faculty of Medicine was closed. Nor was it possible to send his work for publication to Paris or Liège. In this situation, Paulescu takes in his office from the beautiful house in which he lived, and wrote directly in French 3 volumes of "Treatise of medical physiology," in which they are first published in an exhaustive form, his basic research on the physiology of liver glycogen. experimental diabetes, etiopathogenesis of pancreatic diabetes and the effects of administration of pancreatic extract.

In the following we will try to return the most significant data obtained during this period. We will not refer here to the papers he published in 1921, which present publications that announced the epochal discovery of endocrine secretion of the pancreas, but only those that were published in 1920 in Volume 11 of the Treatise on Medical Physiology in its first part.

Paulescu presents a synthesis of the data from the literature in the light of his clinical experience as well as his own concept of the etiopathogenesis of "diabetes mellitus." As we will see, only at the end of this chapter will his experimental data be presented (probably before publication).

Next we will present the most important pages on the complex relationship between the pancreas and diabetes.

Page 240. THE PANCREAS.

Chapter 1 describes pancreatic morphology (embryology, anatomy, histology), pancreatic physiology, pancreatic research methods, and finally exocrine pancreatic syndromes, mentioning in the conclusion that "diabetic pancreatic syndromes will be

studied by assimilation we mention from this chapter the following paragraph on page 242:

"Between the acini, within the lobes of the pancreas, we observe from place to place peculiar histological formations, the Langerhans corpuscles, which have an ovoid shape and the equivalent size of 3 or 4 acini. These corpuscles are formed of a rich capillary reef - between which are epithelial cells - with a rather abundant and granular protoplasm, arranged parallel to one another and leaving no central lumen, similar to that found in acinar areas. These formations are actually devoid of excretory channels. and as a whole represent a gland with internal secretion (Lagues").

This also describes the vascularization and innervation of the pancreas as we know it today. Subsection 2, Physiology, mentions (p. 243):

The pancreas has two functions:

1. A gland with an external secretion producing pancreatic juice (digestive function);

2. An internally secreted gland, contributing to the digestion of carbohydrates and probably also of fats and proteins (assimilatory function).

Until the end, this chapter deals only with the digestive function.

This is followed by an outline of Chapter VIII, Liver, (p. 255).

After presenting the data on morphology, follow the subsections on the physiology, study, and presentation of liver syndromes, which end on page 282. When he reveals the physiology of the liver, he mentions that the assimilative function through which food substances undergo the modifications by which they become assimilable tissues. This will be described in a special chapter entitled "The Phenomenon of Assimilation".

This is followed by a short chapter of only 6 pages (283-288), entitled "Absorption Phenomena". From this chapter we will play only the last paragraph, which deals with the absorption of carbohydrates:

"Carbohydrates in the diet (starch, sucrose, lactose), having been subjected to the action of digestive juices (saliva, pancreatic and intestinal juices) which convert them into monosaccharides (glucose, levulose, galactose) - are absorbed in the latter form and penetrate into the blood; but they still undergo some changes when passing through the intestinal wall, since the blood contains only glucose. During carbohydrate absorption, the blood in the portal vein contains up to 4 g of glucose per liter. The glucose content of the lymph plasma is not significantly increased under these conditions" (p. 288)

Finally, Chapter IV is perhaps the most extensive and most important of all the works, entitled "The Phenomenon of Assimilation" (p. 289). After a 5-page introduction relating more to the intestinal assimilation of nutrients (proteins, carbohydrates, and lipids), the first of these introduces the concept of "assimilating device" into the history of medicine. Here it includes, indeed, the endocrine pancreas, the liver (for its glycogenic function), then

the glands that secrete counter regulatory hormones and which after it participate in food assimilation processes. These include the thyroid gland, adrenal glands, pituitary gland, epiphysis, thymus, and spleen.

The personal hypothesis of a defect in the assimilation of food substances is the following chapter, from which we reproduce the following passages: "The pancreas, which is a gland that simultaneously digests and assimilates. - acts on all components of food: proteins, carbohydrates and lipids." The site of action appears to be the liver, because only then does the internal secretion of the liver (entering the liver through the portal vein) meet the food substances coming from the intestine (through other branches of the portal vein). To explain the influence of the pancreas on the three metabolisms, Paulescu hypothesizes that its endocrine secretion would mediate the formation of a glucose-lipid-protein complex in the blood, which he calls plasmin. In the absence of this endocrine pancreatic secretion, the three principles of nutrition remain dissociated and can no longer be used to nourish tissues. Obviously, this interpretation is only partially true. It is true that the endocrine secretion of the pancreas acts on all intermediate exchanges of substances, but not as a result of plastid formation.

However, the latter can be identified in gluco-lipoprotein complexes] present in the blood. However, we do not claim that Paulescu has described an intimate mechanism of pancreatic (insulin) action, that is, of insulin receptors. On the other hand, Bliss [21], while ignoring the exceptional interpretation that Paulescu proposes as the pathogenetic mechanism of diabetes, does not forget to refer to the "plasmin hypothesis," thereby trying to diminish the] merits of the brilliant researcher.

This chapter then discusses the role of the pancreatic nervous system in the production of diabetes (especially related to fatty diabetes), toxic diabetes and adrenaline Glycosuria following pancreatic adrenaline badichonarca) and diabetes florizinic. Then there are subchapters on pathological anatomy, symptomatology, and treatment. Here is what he writes about treatment:

"The treatment of diabetes varies according to the causes of pancreatic 1 disease that define it.

The ingestion of a fresh gland or the administration of it in washes has given mediocre results. Our experimental study has shown (see below) that intravenous injection of pancreatic 1 extract reduces hyperglycemia and often reduces glucosuria to zero.

Diabetic coma (acetonemia or diabetic intoxication) is then treated.

ASSIMILATORY APPARATUS

I. ASSIMILATORY Gland (p. 294)

We have seen the role that the pancreas plays through its external secretion in the digestion of food substances.

However, this body performs - through its internal secretion - a second

function I, independent of the first. Indeed, it acts again on substances already digested and assimilated, modifying them to make them digestible.

This function is emphasized by the disorders that result from the 1 suppression (pathological or experimental) of the pancreas and constitute a special syndrome I called diabetes.

Diabetes thus represents a functional insufficiency of the assimilating pancreas.

PANCREATIC SYNDROMES

Diabetes

Historically, in 1877 Lancereaux published an important discovery, both physiological and pathological, that allowed us to understand the role of the pancreas in such an obscure process of food assimilation.

In the first article of the Medical Academy (1877), Lancereaux, confirming two personal facts (sclerosis and lithiasis of the pancreas with subsequent atrophy), stated "a causal relation between severe pancreatic disease and a peculiar form of diabetes. "".

This diabetes, which he calls mild or pancreatic diabetes - meaning "relatively sudden onset" - rapid and significant weight loss - coexisting with insatiable appetite, severe thirst, polyuria and glucosuria. years, and autopsy reveals atrophy or, rather, almost complete destruction of the pancreas," Lancereaux shared his observations.

Experienced diabetes. Complete removal of the pancreas is immediately followed by severe to very severe diabetes. This diabetes consists of a significant accumulation of glucose in the blood (hyperglycemia) as well as some imperfectly digested proteins and lipid products. This leads to glycosuria, azoluria and acetonuria - and manifests itself through polyphagia, polydipsia and polyuria. Although the animal has an exaggerated appetite and swallows food that belongs to it quickly and in great quantities - it gradually becomes weaker, before its eyes; soon it becomes like a skeleton and eventually dies in marasmus, covered with wounds.

Very often surgical wounds (as in laparatomies) persist despite the strict precautions of asepsis. In any case, their treatment is slow and incomplete.

Partial ablation of the pancreas does not cause diabetes if the fragment left in place is more than a tenth of the gland. (The appearance of glucose in the urine only as a result of eating foods consisting of carbohydrates). Once again, experience shows that the pancreas does not interfere - like the digestive gland - In the genesis of diabetes. In fact, ligalura with resection of the pancreatic ducts - like the obstruction of these ducts by injection of coagulant substances - does not cause glucosuria.

In addition, removal of the duodenal portion of the organ also does not cause diabetes - this removal causes the excretory duels of the fragment remaining in the abdomen to cease communicating with the duodenum.

Further evidence was provided by Minkowski and Hudon. These experimenters performed a subcutaneous transplant of part of the pancreas and removed the rest of the gland without diabetes. But this syndrome occurs as soon as

the graft is removed

Thus, it is the suppression of the assimilative function of the pancreas (internal secretion) that causes diabetes.

These experimental facts at the same time prove that the nerve injury that occurred during pancreatic surgery has nothing to do with the genesis of diabetes."

Finally, on page 312, the next 15-page chapter, titled "Personal Research," begins.

It is time to make a small digression concerning the "chronology of Paulescu's experiments," which were interrupted for four years because of the First World War. It should be remembered that during this period he was also writing one! Volume III of the Treatise of Medical Physiology, which has 932 pages and is published in 1921. Presented are chapters entitled "Phenomena of Relationships," "Medical Morphophysiology (Reproduction Phenomena)," ending with a philosophical chapter entitled "What is the Cause of Life?" I will not attempt to analyze this extremely complex volume, which must have taken many months of hard work, apparently unrelated to his research on endocrine function of the pancreas, which inevitably suffered some delay.

Chronologically speaking, in late 1920. Paulescu completes the second phase of research begun in 1916, which he will detail in the second volume of his Treatise on Medical Physiology. We do not know how many experiments Paulescu conducted before 1916 and then in 1920, since his results concerning the individual study of the physiological properties of the "antidiabetic hormone" present in his pancreatic extract are, according to his expression, "illustrated" by reproducing the experiment , Thus, in the Treatise of Medical Physiology (pages 321-327), only 4 experiments, dated between November 24 and January 1, are conducted without the year indicated. Although we suspect that this may be the winter between 1920 and 1921, it is possible that some of them may have been done even earlier.

Although only in No. 4, through these experiments Paulescu clearly demonstrates, the hypoglycemic and anabolic effects of the pancreatic extract, the administration of which in a dog with diabetes, results in the "disappearance of the symptoms of diabetes." The pharmacodynamics of the pancreatic extract have also been described, indicating This is the setting time and its duration. At this point Paulescu firmly believes that he has discovered an "antidiabetic hormone," which he calls "pancrein," mentioning that this discovery sheds new light on the pathogenesis of diabetes and its treatment ".

This chapter should be considered the birth act of the endocrine secretion of the pancreas, which, although Paulescu calls it Pancrein, destined to finally be called Insulin. It will take centuries of diabetes research, many of the unknowns of this disease to be deciphered. What Paulescu wrote in this article in 1920 can hardly be identified with precision, accuracy, rigor, logic, reasoning, and intuition. In these pages Paulescu summarizes his clinical experience gained from his master or Lancreaux, his surgical skills acquired with the help of Reynard, his biochemical skills acquired during his doctoral studies in chemistry, the physiological logic

adopted by Dastre from Claude Bernard. add his pathophysiological genius, as a result of the proper relationship between observation and experiment.

From this chapter we will play the most significant part of his research experience of more than 20 years.

The personal data are presented in 3 subsections entitled:

- Glycogen in diabetes secreted by the pancreas (p. 312);
- Glycogen in fluoric diabetes (p. 318); and
- Injection of pancreatic extract into the peripheral vein (p. 328).

In the first of these chapters, Paulescu describes in detail the technique of complete ablation of the pancreas (p. 313).

I.Removal of the pancreas

"The experimental sine qua non is that it is hardly necessarily complete. To fulfill this postulate, we have presented a process / xircular that has given us complete satisfaction. We briefly describe this process here , which will be described in detail elsewhere.

It begins with the release of the pancreatic limb when the fingers tear the thin transparent mesh through which the peritoneum surrounds the gland. This spleen limb plunges very deeply. It is connected to the vessels of the spleen by loose connective tissue, which easily gives way to easy extension of the gland. This cellular tissue has an artery and one or two venules that extend into the pancreas. These vessels must be connected and dissected under visual control. The limb of the jejunum of the pancreas is also released,-to which the artery and venule are connected, which emanates from the intestinal vascular loop.

To release the body of the pancreas - which is attached to the duodenum - it must first be dislodged with a fluted probe two layers of the peritoneum (anterior and posterior) at the level where the gland comes into contact with the intestine - taking care not to harm the small vessels, which are abundant here.

The glandular parenchyma can then be removed in small fragments by pulling out the lobes, which separate into a mass, leaving the vessels on the surface.

These vessels come from an artery and from a vein (pancreatic duodenum), which run together, in the thickness of the gland, behind its back, very close to the intestine. They must be completely released from the parenchyma and yet remain intact to prevent duodenal necrosis. They provide a rather thick vein. I bring it to the level of the upper body of the pancreas - and two other venules, more or less bulky, near the ambush of the Wirsung canal. These three veins should be connected and separated. The other arterioles and venules, too small, are obliterated by the distension to which they are subjected during the ablation of the gland.

The canal of the Virsunga and Santorini must also be ablated.

There are still a few glandular lobes here, which are easily recognized by their whitish color and can be removed by finger or cut.

Once the pancreas is removed, the abdominal wall is sutured in three planes, then a compressive cotton bandage is applied.

The surgery takes about half an hour, viz:

5 minutes to remove a lobe of the liver;

15 minutes to remove the pancreas;

10 minutes until the dressing is finished.

To be able to work under good conditions, young dogs weighing 8 to 12 kg must be used - because they have little stable connective tissue and very loose pancreatic lobes, which detach easily. Moreover, in these animals the spleen limb of the gland is not very deep and can be easily removed ".

II. The extermination of the lobe of the liver is carried out according to the method described by the warts.

III. Glycogen dosage in the liver, myocardium and muscles is performed according to the Pflüger method.

With this technique we have carried out two series of experiments:

1. - In the first series, - on two dogs, - I performed a complete removal of the pancreas - and. At the same time, I removed a lobe of the liver, from which I took 25 glycogen.

The animal is kept hungry until it dies; it receives only water.

After its death, an autopsy is performed and 25 g of liver and a lot of myocardium and muscle are collected for glycogen dosing.

In the end, one of these events:

A dog weighing 10540 g is operated on after 9 days of fasting.

Urine - during the 24 hours preceding the operation: amount: 300 cc Density: 1010; Glucose: 0; Urea: 13 g 500;

during the following 24 hours: quantity: 300 cc. Density: 1052; Glucose: 0, g 9; Urea: 5 g, 625;

During the 24 hours preceding death: quantity: 240 cc. Density: 1008; Glucose: 0; Urea: 3 g 600. The dog died after 16 days of surgery. His weight was reduced to 5,450 g.

Result. - The liver does not contain glycogen either by removal of the pancreas or by autopsy.

Muscle recovered at autopsy no longer contains glycogen.

But, the myocardium borders another 0 g. 550 per 100 g of organ.

Silt is two series of experiments. - On 11 dogs. - I performed a complete removal of the pancreas - JI. at the same time I removed a lobe of the liver to dose gücogenuL

Immediately the animal is fed for two weeks. with different sugars. levuleza. sucrose lactose. Then 25 cm^3 of blood is collected and taken through a section of the flask

At autopsy we are sure. - With the naked eye and under the microscope, - so that the pancreas is completely removed. Harvest 25 g of liver, myocardial muscles to dose the hyogeumulus.

Overall, three of these events.

(We no longer return three experiences that respect all proven rigor. In the above example. Therefore, we will only draw their conclusions).

"Conclusions. After complete ablation of the pancreas, the liver's ability to clear glycogen is greatly reduced. Nevertheless, it is not completely eliminated. - Whereas under some conditions the amount of fixed glycogen can increase to 0 g 800 and even to 2 g 985 per 100 g of the organ.

The same can be said about muscles.

As for myocardium, its ability to fix glycogen remains normal. - and persists until death (16 days after surgery).

As a result. the ability of tissue to form and store glycogen is not abolished. So this inability is. relative It is a conditional phenomenon. - Which is only a consequence, not a cause, of diabetes.

Moreover, if sugar can no longer be stored in tissues as in the normal state, it is glucose molecules. - Not assimilating - I can no longer sound, I burn, small in the formation of reserves.

Consequence. (You invoke legal considerations for trace analysis)

II. Personal research.

Glycogen in fluoric diabetes (Paulescu and Mihailesco - Glycogen in fluoric diabetes. C.R. from the Biological Society. 1920).

We have sought to study the ability of tissues to fix glycogen in the form of glycogen. in fluorizal diabetes. - And to compare this with what happens in diabetes by secreting the pancreas.

(After presenting the method and experiments to a rigorous researcher, as well as others, Paulescu draws the following conclusions:)

"Conclusions: - In fluoridized diabetes. the ability of the tissues to fix glycogen remains unchanged - contrary to what happens in diabetes, secreting the pancreas, where its capacity is greatly reduced.

Implication. (The following results are interpreted here).

This chapter ends with an extremely important observation about the exact dating of his experiments.

"The war surprised us when we tried to prove the hypothesis we put forward above about the role of the pancreas in assimilation.

We are now in the process of controlling and completing our study on this question No. 1. Here we report a summary of some of the experiments which indicate the direction of our

III. Personal Study (pp. 321-327)

Injecting the creation the pot is extracted to the periphery.

If - in a diabetic animal by ablation of the pancreas - the pancreatic extract is injected into the external jugular vein. there is a strong passenger of hyperglycogen and gutose, etc. at the same time a significant reduction in blood as well as urine.

The method and technique for obtaining the pancreatic extract. as far as possible, we take a young and vigorous dog, and - after dosing glucose and one blood and urine - the pancreas is completely excised. Careful asepsis precautions are then taken, and the gland is sliced into a sterilized container. A quantity or volume of sterile distilled water is added to it and after stirring several times. put on ice

After 24 hours, this diluted section was filtered through a double sterile tariatan compress with the addition of 7/1000 saline solution to the filtrate.

The extract thus prepared was injected into a sterile Mphr balloon connected to the cam with a rubber tube. - is injected into the external jugular vein by gravity at an average rate of 100 to 15-20 minutes.

Before injection, however, 24 cc of carotid blood is taken from the carotid artery for glucose dosing and 10 cc for urea dosing. In addition, 25 cc and 10 cc of carotectan blood are collected. for glucose and urea dosing immediately after injection - then one hour later - and so on.

Separation of the glucose from the blood is done with 96 degree alcohol. Dosing in blood and urine U is done according to the method above.

Extraction of urea from blood is carried out in the same son as for glucose, dosing - with sodium cypobromite.

The first experiment - November 12 - a young dog weighing 6500 g, temperature 38.5 in a cage. ! Is given daily 500 g of manure and water at his discretion.

November 24 - the animal weighs 5600 g. Temperature 3-5.

Since yesterday there was a urine 100 cc without glucose. The density is 1031. Urea I g 65 (13 g per 1000 cc).

Chloroform is sedated and 25 cc 3 of blood is drawn from the jugular vein containing 1000 cc 0.7 g of glucose

The entire pancreas is then removed. After surgery, the temperature drops to 35 degrees, but rises to 35.5 an hour later.

The removed pancreas is shredded in a latapia container. The heels weigh 5 g. Add 100 cc of distilled water and place on ice.

November 25 - General condition of the dog is very good.

Take the spot that has been on the ice for 24 hours, filter through a double compress of tariathan and add 0.7 g of salt.

The animal is asleep and 25 cc of blood containing 1000 cc is taken from the carotid artery. 1.58 g of glucose.

The cannula is injected into the external jugular vein, injecting 100 cc of filtrate in 28 minutes.

IM at the end of the injection, we collect 25 cc of blood from the carotid artery, which contains 1000 cc of 1.40 g of glucose. After a quarter of an hour, 25 cc 3 of blood is collected from the carotid blood, which contains 1.0 cc 3 1.04 g of glucose. One hour later, 25 cc of blood containing 1000 cc, 0.26 g of glucose is collected.

Urine. As of yesterday, the dog had removed 140 cc. The density of the urine is 1035. Glucose in abundance. Urea 2.55 (18.5 g per 1000 cc). After the injection we examine the dog and obtain 67 cc of urine. The density is 1060. Glucose 4.69 g (70 g per 1000 cm^3). Urea 2.278 g (34 g in 1000 cm^3). One hour after injection re-examine and obtain 5 cm^3 of urine, which does not reduce the copper-potassium reagent at all.

Temperature - at 10 o'clock: 38.2; at 12 o'clock: 38.4; at 14 o'clock: 38.4; at 15 o'clock: 39; - a quarter hour after injection: 38.1; - one hour after injection: 37,2.

The animal died during the night.
Autopsy. No support. Removal of pancreas.
Blood injections of urine PJ.
Gluc./1000cc urea / 1000cc
Forward 0.70 g 0 13.00 g
Then 1.58 g 70.00 g 34.00 g
After - 1.40 g.
Results. - The results are entered in the following table:

Pancreatectomy	Injection	Blood Glucose./ 1000cc	Urea	
			Glucose./ 1000cc	Urea./ 1000cc
Before				
- - -	Before After- (immediately) After (1/4 h)		- - *0*	- -

Second experience. November 29 A young dog weighing 8200 g is placed in a cage. Urine is collected.

November 30 Urine: amount: 570 cc Density: 1026.
Glucose: 0. Urea: 10.759 g (18.7 g per 1000 cm^3).

December 1. Urine: 225 cc. density: 1040. Glucose 0. Urea: 7.3125 (32.5 g in 1000 cc). He drank only 50 cc of water.

2 December. Urine. Quantity 235 cc. density: 1029. Glucose: 0. Urea: 5.9925 g (25.5 per 1000 cm^3).

The animal weighs 7,600 g. Temperature: 38.5°C.

Sleep with chloroform and collect 25 cc of jugular vein. The blood contains 1000 cc of glucose, 1.22 g.

The pancreas is then completely suppressed. After surgery, the temperature drops to 34.2.

The removed pancreas is shredded into a latapia container. The chop weighs 20 g. Add 100 cc of distilled water and place on ice.

December 3. The general condition of the dog is very good.

Take chopped pancreas left on ice for 24 hours with distilled water, and add 0.7 g NaCl, and filter through a double compress of tarlatan. Take 70 cc.

The animal is asleep. and extract from the carotid artery, 25 cc of blood. The blood contains 2.70 g of glucose per 1,000 cc.

It is injected into the external jugular vein, cannula, through which the filtrate (70 cc) is injected in 22 minutes.

One hour after the injection, blood is collected from the carotid artery. 25 cc of blood. The blood contains 1000 cc, 1.58 g of glucose.

Two hours after injection, 25 cc3 of blood is drawn from the carotid artery. The blood is restricted to 1000 cc, 1.04 g glucose.

Another 25 cc of blood was collected, treated with 96 degree alcohol, acidified with 3 drops of HCl. The result was the same (1.04 glucose).

Urine. - Since yesterday, the dog has removed 200 cm^3 of urine (probably mixed with vomit fluid).

Density: 1020.

Before injection, the animal is examined and 180 cc of urine is obtained. Density: 1060. Glucose: 11.79 g (65,500 g within 1,000 cc 3). Urea: 6.48 g (36 g per 1000).

After injection, the dog is probed again and 5 cc 3 of urine is obtained. Glucose: 0.35 g (70 g per 1000).

Two hours after the injection the animal is probed again and 10 cm3 of urine is obtained. Xylose: 0.175 g (17.5 g per 1000 cm^3). Urea: 0.325 g (32.5 g per 1000 cm^3).

Temperature. - At 10 o'clock: 38 degrees; at 13: 38.2 degrees; 4 p.m.: 38.2; at 6 p.m.: 30 min (after injection): 38.2 degrees; at 20: 38.8 degrees.

December 4. - The general condition is excellent. The dog ate 55 g of bread and drank 3 cc of water: Temeralura: at 1 p. 38.2 degrees; at 16, 38.2 degrees.

It is collected from the carotid artery. 25 cc of blood. This blood contains 2.08 g of glucose per 1000 cc. The animal was examined. 130 cc of urine was obtained. Density: 1070. Glucose, 7.85 g (54.5 g per 1000 cm^3). Urea: 8.125 g (62.5 g per 1000 cm^3).

December 5. - General condition good. The animal ate 20 g of bread; but he did not drink water.

120 cm^3 of urine was obtained. Density: 1080. Glucose: 8.9 g (74 g per 1000 cm^3). Urea: 7.260 g (60.5 g per 1000 cm^3).

December 6. General condition remains good.

The dog was examined. 155 cc of urine was obtained. Density: 1070. Glucose: 12.865 g (83 g per 1000 cm^3). Urea: 9,610 g (60 g per 1000 cm^3).

It is collected from the carotid artery, 25 cubic centimeters of blood. This blood contains 2.62 g of glucose per 1000 cm^3. The dog was killed by hemorrhage.

Autopsy. - No suppuration in either the abdominal wound or the epiploon, which replaced the completely missing pancreas. Liver pale yellow. Lungs normal; There are rare red spots, much smaller than the tip of a needle, on various lobes of the

two lungs. The bladder is empty.

Results. - The results are entered in the following table:

Pancreatectomy	***Injection***	***Blood Glucose./1 000cc***	***Urea***	
			Glucose./1 000cc	***Urea./100 0cc***
Before				
	Before After (1 h) After (2 h) After (24 h) After (2 days) After (3 days)	-	- *17,5* g *54,5 g* *74,0 g* *83,0 g*	-

Third experience. - December 20 - A young dog weighing 9500 g is placed in a cage. Urine is collected.

December 22. - The animal weighs 9500g. Temperature is 38,6°C.

Sleep with chloroform and collect 25 cc of jugular vein. This blood contains 1,000 cc ohm g of glucose.

Faithful ablation of the pancreas is practiced for atypia. After surgery, the temperature drops to 34,5°. The removed pancreas is shredded into a Lalapia vessel. The shell weighs 12.5 g. 1,125 cc of distilled water is added, and everything is put on ice.

I) is when the dog is caged only today. before surgery. 450 cc of urine. Density: 1026. Glucose: 0. Urea: 11.475 g (25.5 g, per 1000 cm^3).

December 23. - The general condition of the dog is very good.

Take the chopped pancreas - which has been on ice for 24 hours (with distilled water) - and add 0.9 g NaCl. It is then filtered through a double tarlatan compress.

The animal sleeps. - And is taken from the carotid artery, 25 cc of blood. This cavity contains 1000 cc of 2.62 g of glucose.

The cannula is injected into the jugular vein, administering the filtrate in 22 minutes. This injection began at 10:30 a.m.

One hour after the completion of the injection (at 12 o'clock), 25 cm^3 of carotid blood is drawn. This blood contains 1.04 g of glucose per 1000 cc.

Six hours after the end of the injection (at 4:30 a.m.), 25 cc 3 of blood is drawn from the carotid artery. This blood contains 1.40 g of glucose per 1000 cc.

IM 8 hours after the end of the injection (at 6:30 am), 25 cc of blood is collected from the carotid artery. This blood contains 1.40 g of glucose per 1000 cm^3.

Urine. - Yesterday, the dog removed 500 cc of urine. Density: 1032. Glucose:

28.5 g (57 g, per 1000 cc). Urea: 17.5 g (35 g, 1000 cc).

IM One hour after completion of the injection (at noon), the animal is examined and 20 cc 3 of urine is obtained. Glucose: 0.4 g (20 g, per 1000 cm^3). Urea: 0.24 g (12 g, 1000 cm^3).

Six hours after the end of the injection (at 4:30 p.m.), the dog is probed again and 90 cc of urine is obtained. Density: 1020. Glucose: 0.1039 g (1.155 g per 1000 cm^3). Urea: 2.52 g (28 g, per 1000 cm^3).

Eight hours after the end of the injection (at 6:30 p.m.), the animal is examined again and 30 cc of urine is obtained. Glucose: 0.078 g (2.62 per 1000 cm^3). Urea: 0.78 g (28 g per 1000 cm^3). Temperature 10.30: 38,7°; at 1 h (after injection): 36°, 3; - at 12 o'clock: 38°; at 16.30: 39°, I; at 18:30: 39,1°; at 1930. - 38 °, 9 °. The dog drank 200 cc of water.

December 24. - General condition good.

The animal is asleep - and is extracted from the carotid artery, 25 cc. of blood.

This blood contains 2,96 g of glucose per 1000 cc.

Urine. Yesterday, the dog urinated 500 cc 3. The density of the urine: 1050. Glucose: 24 g (48 g per 1000 cm^3). Urea: 24.25 g (48.5 g, 1000 cm^3).

Temperature. Long: 38°C; at I h: 38°C; 15 h. 3 f. -17: 39°.

The dog drank 450 cm^3 of water and ate 30 g of bread.

The animal was then used for another experiment

Results. - The results are entered in the following table:

Pancreatectomy	Injection	Blood Glucose./1000cc	Urea	
			Glucose /1000cc	***Urea /1000cc***
Before		0,88 g	0	25,5 g
After	Before	2,62 g		
«	After (1 h)	1,04 g		
«	After (6 h)		*1,15* g	
«	After (8 h)		*2,62 g*	
«	After (24 h)		*48,00 g*	

Fourth Experience. - (Abstract) - December 29 - a young dog weighing more than 10,700 g. is placed in a cage

December 30. -Temperature: 38°C.

The animal sleeps with chloroform and is extracted from the jugular vein. This blood contains 0.35 g of urea at 100°C.

A complete removal of the pancreas is then performed. After surgery, the temperature dropped to 35.4 °C. The removed pancreas is shredded in a

latape container. The chop weighs 13 g. 130 cc of distilled water is added and everything is put on ice.

December 31. - The general condition of the dog is good.

Take the pancreas that has been on ice for 24 hours with distilled water. - and 0.9 g NaCl added and filtered through a double tarlatan compress.

The animal falls asleep and is extracted from the carotid artery, 10 cubic centimeters of blood. This blood contains 0.75 g urea per 1000 cc.

The cannula is injected into the jugular vein, administering the filtrate (100 ml) after 15 minutes.

One hour after the injection is completed, it is collected from the carotid artery. 10 cc of blood. This blood contains 0.65 g urea per 1000 cc.

January 1 - at 8:30 a.m., which is 14 hours after the injection. - Is extracted from the carotid artery. This blood contains 0.85 g urea per 1000 cc.

At lunchtime, i.e. 18 hours after the injection, it is collected from the carotid artery. 10 cc of blood. This blood contains 1.125 g urea per 1000 cc.

The dog is then used for another experiment.

Results. - The results are recorded in the following table.

Pancreatectomy	Injection	Blood urea /1000 cc
Before		
	Before After (1 ч) After (14 ч) After (18 ч)	

Conclusions:

I. - The extract for the creation of the pot, injected into the peripheral vein, produces:

1. - A reduction or even temporary suppression of diabetic hyperglycemia,- which may be

replaced by hypoglycemia;

2. - Reduction of even transient suppression of glucosuria;

3. - Reduction of urea in the blood;

4. - reduction of urea.

In other words, intravenous injection of pancreatic extract leads to

disappearance of diabetes symptoms.

II. - Relief of diabetic syndrome begins immediately after injection. This reaches a maximum of 2 hours - it is prolonged for about 12 hours.

This discovery, which sheds new light on the pathogenesis of diabetes, has also given us the key to treating this syndrome.

We are currently attempting to apply this opotherapeutic method-we will present our research on this subject in the next edition of this Treatise."

.

Chapter 17.

The papers published in Compte Rendus de Societe de Biologie of Paris, 23 July 1923

The third stage of Paulescu's research comes in the spring of 1921. Continuing his research on the physiological properties of the pancreas, Paulescu extends the scope of his research to other biochemical parameters deeply affected by "pancreatic diabetes" stresses, in addition to the effects on carbohydrate and protein metabolism, the antictogenic effect of the pancreatic extract.

Every Friday in the Paris issue of Compte Rendu des Seances de July 23, 1921 la Société of Biology, Volume LXXXV, Issue 27, published 4 papers by Paulescu, which he publicly supported at a meeting of the Biological Society of Bucharest on April 21, May 19, 9 and 23 June. These papers systematically reveal, as their titles suggest, the following problems:

1. The action of intravenously administered pancreatic extract, takes diabetic aninutl, pp. 555-557

2. Effect of elapsed time from intravenously administered extract/tertiary, pp. 558

3. Effect of pancreatic amount using pre / tertiary extract Itenlru injected into blood in diabetic patients, pp. 558-559

In these 4 reports, which actually represent the 4 components of the whole, all the actions of the pancreatic extract are brief but systematic. They present them as an "example" of 9 experiments, 4 of which are published in A Treatise on Medical Physiology. The first Chapter methodically describes the effect of pancreatic extract on the biochemical parameters of your dog with diabetes; the last experiment shows the results obtained by administering pancreatic extract to a normal dog.

Thus, at this stage, Paulescu has two very important additional findings: (1) the demonstration of the anti-diabetic action of the pancreatic extract, (2) the effect of this extract on the normal animal, showing that the anti-diabetic pancreatic hormone ("pancrein") is a "physiological" reality "endocrine secretion that participates in the metabolic homeostasis of normal".

These four representations are obviously short and provide, as we have shown, only basic data; experimental examples support the conclusions by which Paulescu

undoubtedly demonstrates the presence of an antidiabetic hormone in the pancreas.

Isn't it time we bitterly noted the lack of an echo of these communications in the scientific community that you enjoy! Interest in diabetes at that time in our country was apparently quite small. Paulescu's research was in another scientific, European dimension, for which you could not easily find interlocutors in Bucharest. This unpleasant sign for Paulescu contrasts with the tremendous chance through which Lanting, Maclcod and Best benefited when, on December 30, 1921, at their first oral presentation of eij data, they visited the most fraudulent physiologists and diabetologists in North America, where interest in diabetes was incomparably higher than in Bucharest.

N.C. Paulescu: The activity of the pancreatic extract injected into the blood of a diabetic animal.

Loyal pancreatic excretion produces, in addition to digestive disorders, three types of effects, which are the main symptoms of diabetes: I. An increase in the proportion of glucose in the blood (hiperglycemia) and its appearance in the urine (glycosuria); 2. An increase in the proportion of urea in the blood and urine; 3.0 an increase in the proportion of ketone bodies in the blood and urine.

We will sequentially study the effect of the pancreatic extract on the content of these three substances in the blood and urine.

I. Glucose. If pancreatic extracts are injected into the jugular vein in a diabetic animal1, there is a reduction or even temporary suppression of hyperglycemia, which will be replaced by hiperglycemia as well as a reduction or even temporary suppression of glucosuria. The following experience, selected from many similar ones, will serve as proof.

The procedures used for complete removal of the pancreas and for obtaining a deaf pancreatic extract. as well as the details of the experience are described in the articles: Paulescu. Studies of the pancreas in food assimilation, Arch. intern. Physiol., XVI. See also Paulescu. Experienced in Medical Physiology, Ut. p. 321, Vigot. Publisher

The same effects, that is, reduction or temporary suppression of hyperglycemia and glucosuria, are also observed when the pancreatic extract is injected not into a peripheral vein, but into a branch of the portal vein, such as: the ven. mesareal venule or splenic venule. This shows that passage through the liver does not interfere with the action of the pancreatic extract.

In addition, under normal conditions, the pancreas sheds its blood into one of the intestinal branches of the portal vein.

As evidence demonstrating what we have outlined, we cite a third experiment (see below).

II. Ureea. If, in an animal with diabetes due to pancreatic ablation, an extract from the pancreas is injected into the jugular vein, there is a significant reduction in blood urea and urea. As evidence, we will give the following two examples:

I. Acetone bodies. If. an animal with diabetes due to pancreatic ablation is injected into the jugular vein, pancreatic extract, there is a marked reduction in

acetone myia, such as acelonuria. As evidence, we will cite the following two experiments:

Effect of the interval between injections of pancreatic extract in a diabetic animal.

The effect of pancreatic extract on blood glucose level and glucosuria starts immediately after injection (see Experiment I). It reaches a maximum after two hours and lasts about 12 hours. As evidence we have cited two of our experiments:

The effect of the amount of pancreatic extract used to prepare the injected extract in the blood of a diabetic animal.

The effect of pancreatic extract on glucose and glucosuria depends on the amount of gland used for preparation. Thus, with one-third of the pancreas we get a sensitive reduction in blood sugar and glucosuria, while with two-thirds of the gland the reduction is much more pronounced. As evidence, we report the following experience:

The graph of values is shown in Experiment 4 (see Page 65), published in Arch. Int. Physiol. August 31, 1921.

N. C. Paulescu. The action of the pancreatic extract injected into the blood of a normal animal

If in a normal dog without diabetes we inject the pancreatic extract into the jugular vein, we find a considerable reduction in the blood sugar level as well as in the blood urea and urine levels. As proof, we report the following experience:

The procedures used for the complete removal of the pancreas and for obtaining a silenced pancreatic extract as well as the details of the experience, are described in the articles: Paulescu "Studies of the pancreas in food assimilation", Arch. intern. Physiol., XVI. See also Paulescu. Experienced in Medical Physiology, Ut. p. 321, Vigot. Publisher .

Experience 1.

Pancreatectomy	*Injection*	*Blood (g glucose/1000 cm³)*	*Urine (g glucose/1000 cm³)*
Before		*0.70*	*0.00*
After	*Before*	*1.58*	*70.00*
After	*Immediately after*	*1.40*	*-*
After	*After 1/4 h*	*1.04*	*-*
After	*After 1 h*	*0.26*	*0.00*

Experiment 3 (see below) serves as evidence demonstrating what we have argued.

Experiment 2.

Pancreatectomy	*Injection*	*Blood*	
		Glucose	*Urea*
		(g/1000 cm³)	
Before	-	1.04	0.350
After	*Before*	2.00	0.750
After	*After 1 h*	1.74	0.650
After	*After 14 h*	2.00	0.850
After	*After 18 h*	2.70	1.125

II. Urea. If an animal which has become diabetic after removal of the pancreas is injected with an extract of the pancreas into the jugular vein, there is a significant reduction in urea in the blood as well as in the urea in the urine. The proof consists in the following two experiments.

Experiment 3.

Pancreatectomy	*Injection*	*Blood*		*Urine*	
		Glucose	*Urea*	*Urea*	*Glucose*
		(g/1000 cm³)		*(g/1000 cm³)*	
Before	-	0,96	0.50	45.00	0.00
After	*Before*	1.56	1.20	44.00	24.20
After	*After 1 h*	0,90	0.95	14.00	0.00
After	*After 14 h*	0.62	0.90	26.00	0.00
After	*After 18 h*	1.48	1.20	49.00	abundant
After	*After 48 h*	2.00	1.80	-	abundant

III. Ketone bodies. If an animal with diabetes after pancreatic ablation is injected with pancreatic extract into the jugular vein, a pronounced reduction in ketonemia as well as ketonuria is observed. The following two experiments are the proof:

Experiment 4.

Pancreatectomy	*Injection*	*Blood*		*Urine*	
		Glucose	*Acetone*	*Acetone*	*Glucose*
		(g/1000 cm³)		*(g/1000 cm³)*	
Before	-	0,88	?	0.008	0.00
After	*Before*	1.22	0.027	0.019	18.70
After	*After 2 h*	0,32	0.016	0.012	14.40
After	*After 24 h*	1.66	0.022	0.033	6.60

Experiment 5.

Pancreatectomy	*Injection*	*Blood*		*Urine*	
		Glucose	*Acetone*	*Acetone*	*Glucose*
		(g/1000 cm³)		*(g/1000 cm³)*	
Before	-	*0,54*	*0.004*	*0.027*	*0.00*
After	*Before*	*1.80*	*0.035*	*0.055*	*55.55*
After	*After 2 h*	*0,44*	*0.013*	-	-

The procedure for complete removal of the pancreas and obtaining a sterile pancreatic extract and detailed reports of the experiments are published in: Paulescu, Recherches sur le rôle du pancréas dans l'assimilation nutritive, Arch. Intern. Physiol., XVI, IV fasc. (Liége).

See also Paulescu, Traité de physiologie médicale, vol. II, p. 321, Vigot Publishers, Paris.

1. Urea was determined in the blood and urine by the sodium hypobromite method.

2. Ketone bodies were determined in the urine and blood by the Deniges method (Chimie analytique, 1913, p. 1192).

Our comment: This was an article read by Banting and Best and cited as a reference in their first article in 1922 [8]. We do not know why they did not refer to other articles published in the same issue, since their titles were extremely interesting. Moreover, as can be seen from the first footnote to the article to which Banting and Best refer, Paulescu points to two other publications he had made on the same subject, i.e., the August 31, 1921 International Archives of Physiology Medical Physiology (1920).

In other words, they knew about all of Paulescu's work. If they could so improbably misrepresent his work, it could only be because of their complete ignorance of the field or their lack of ethics. In the first case, ignorance has no place in science, and yet it should not be tolerated. Moreover, it should not be rewarded with such a prize. The latter interpretation is even harsher than the first.

Paulescu's second article: Comptes Rendus des Séances de la Société de Biologie no. 27, July 23, 1921.

"Effect of the time elapsed after intravenous injection of pancreatic extract in an animal with diabetes."

The effect of the pancreatic extract on glycemia and glucosuria begins immediately after injection (see experiment 1). It peaks about two hours later and lasts about 12 hours.

The following two experiments are the proofs.

Experiment 6.

Pancreatectomy	*Injection*	*Blood (g glucose/1000 cm³)*	*Urine (g glucose/1000 cm³)*
Before		1.22	0.00
After	*Before*	2.70	65.50
After	*After 1 h*	1.58	-
After	*After 2 h*	1.04	17.50
After	*After 24 h*	2.08	54.50
After	*After 2 days*	-	74.00
After	*After 3 days*	2.62	83.00

Experiment 7.

Paulescu's third article: Comptes Rendus des Séances de la Société de Biologie no. 27, July 23, 1921.

"Influence of the amount of pancreas used to prepare an extract administered to an animal with diabetes."

The effect of the pancreatic extract on glycemia and glucosuria depends upon the amount of gland used for its preparation. Thus, with one-third of the pancreas a slight reduction in hyperglycemia and glucosuria is achieved, whereas with two-thirds of the gland this reduction is much more pronounced.

The proof is in the following experiment:

Experiment 8.

Pancreatectomy	*Injection*		*Blood (g glucose/ 1000 cm³)*	*Urine (g glucose/1000 cm³)*
	Quantity	*Time*		
Before	-		0.40	0.00
After	*1/3 of pancreas*	*Before*	1.40	45.40
After	*1/3 of pancreas*	*After 1 h*	1.04	-
After	*1/3 of pancreas*	*After 2 h*	1.10	-
After	*1/3 of pancreas*	*After 3 h*	1.12	55.40
After	*2/3 of pancreas*	*Before*	2.10	-
After	*2/3 of pancreas*	*After 1 h*	1.66	83.30
After	*2/3 of pancreas*	*After 2 h*	1.30	-
After	*2/3 of pancreas*	*After 3 h*	1.12	15.00
After	*2/3 of pancreas*	*Before*	2.28	55.40

Paulescu's fourth article: Comptes Rendus des Séances de la Société de

Biologie no. 27, July 23, 1921.

"The action of an extract of the pancreas injected into the blood of an animal".

If the pancreatic extract is injected into a healthy animal, i.e., not diabetic, through the jugular vein, there is a considerable reduction in glycemia as well as in urea in the blood and urine.

The proof is in the following experiment.

Experiment 9.

Injection	*Blood*		*Urine*
	Glucose	*Urea*	*Urea*
	(g/1000 cm³)		*(g/1000 cm³)*
Before	0.44	0.65	41.00
After 1 h	0.28	0.25	-
After 2 h	0.44	0.65	-
After 3 h	0.44	0.70	9.50
After 24 h	0.54	0.75	18.00
After 40 h	-	-	29.50
After 48 h	-	-	42.00

These 4 articles are clearly brief and contain only essential data with experimental data supporting the conclusions by which Paulescu demonstrated the undoubted presence of the antidiabetic hormone in the pancreas.

Compared with the data published in 1920 in the "Textbook of Medical Physiology," Paulescu demonstrates, in addition, the effect of his pancreatic extract on normal animals, thus emphasizing the physiological significance of the hormone he discovered.

Chapter 18.

A complete characteristic of the internal secretion of the pancreas

In the meantime, Paulescu prepared an extensive article (24 pages) in which his experiments are presented in a very precise order, each of the 12 experiments illustrating one specific effect characterizing the newly discovered hormone. This article, entitled "A Study of the Role of the Pancreas in Nutrient Absorption," was received in Liege on June 22, 1921, and published on August 31, 1921, in an issue of the famous International Archives of Physiology, which was printed simultaneously in Liege and Paris.

After a brief introduction, Paulescu describes his experiments in great detail, concluding the article with four conclusions expressing in very concise form the physiological and pharmacodynamic characteristics of the endocrine antidiabetic hormone he discovered.

The article begins with statements demonstrating his clear understanding of the etiopathogenesis of this type of diabetes:

"The physiological role of the pancreas as a digestive gland was described by Claude Bernard and as an assimilation gland by Lancereaux. Later, many researchers from different countries confirmed these fundamental French discoveries.

As one of the last researchers following the path outlined by Lancereaux, I will make my humble contribution to the completion of a magnificent scientific achievement.

I will begin by describing my experiments on the effects of pancreatic extract injected into the bloodstream. Then I will describe the method of treatment of diabetes, obesity, and acidosis that results from these experiments, and finally I will give my personal opinion on the pathogenesis of diabetes and the role of the pancreas in the assimilation of nutrients."

Effects of pancreatic extract injected i.v. in a diabetic animal

To experimentally study the effects of v.v. injection of pancreatic extract we must have:

1. An animal subjected to total pancreatic ablation;

2. Sterile pancreatic extract.

I. To obtain total ablation of the pancreas we use the personal technique described in our "Textbook of Medical Physiology" (Vol. II, p. 313, ed. Vigot, Paris, 1920).

II. To obtain a sterile pancreatic extract we take a young and stout dog.

The complete ablation of the pancreas causes, in addition to digestive disturbances, three types of changes which constitute the principal symptoms of diabetes:

1. an increase in the proportion of glucose in the blood (hyperglycemia) and its excretion with the urine;

2. an increase in the proportion of urea in both blood and urine;

3. increase in the proportion of ketone bodies both in blood and urine.

We will approach the influence of i.v. administration of pancreatic extract on these substances, both in blood and urine, sequentially."

This article presents 12 experiments, chosen by Paulescu among many others, and from which we have plotted. In it he has succeeded in accurately and in detail outlining all the basic physiological actions of what we today call insulin, as well as showing its pharmacodynamics and specificity of action. Each of these is described in detail and in detail, and summarized in 12 tables.

It should be noted that some of these experiments are presented in his "Textbook of Medical Physiology" (1920) and in four short articles published in the C. Rend Soc. Biol., July 23, 1921."

It is well known that Banting and Best, in their article published in the Journal of Laboratory and Clinical Medicine for February 1922 [6], at number 19 of the bibliographic references of this article, mention only the first of 4 papers by Paulescu from Compt. Rand, Soc. Biol, July 23, 1922, although all 4 had extremely fascinating titles relating to the same problem. Let us admit, however, that Banting and Best consulted only the first of the 4 papers. Even under these circumstances, i had to note that the first of the two notes from the basement of the paper sounded like this:

"The procedure devised for the complete removal of the pancreas and for obtaining a sterile extract of the pancreas, as well as details of the experiments in Comptes Rendus, may be found in the articles: Paulescu. physiology, sixteenth century. IV fas. (Liege). See also: Paulescu. A Treatise on Medical Physiology, vol. l., p.32l, Vigot, editor ".

This post provides extremely useful information for those who are really interested in knowing and interpreting existing documentation at this point in time. We do not know if Banting and Best have read this note. Since they are quoting Paulescu's article, let's assume that they did. So they knew that Paulescu had published two other articles on endocrine function of the pancreas, with all the information they needed to find it. The first refers to Europe's most popular journal of physiology, and the second to the 11th volume (so important a treatise) of physiology. Since it was distributed through the Vigot publishing house in Paris, it is ruled out that it did not exist in Toronto libraries. When Banting and Best turned to Paulescu's cited work (according to Bliss, in October 1921), both publications must have been available in Canadian libraries long ago. In fact, on November 11, 1921, E. L. Scott, a well-known American researcher, sent a congratulatory letter to Paulescu for an article published in Archives Internationales de Physiologie of August 31, 1921. So the journal was well known and widely distributed in North America. I know that Bliss will again cause disrespect (or ignorance) to young Canadian researchers as if it were a great credit to them. What Bliss says in an article about Macleod's role in the Toronto group:

"A lot of guidance was required because Banting, an inexperienced man who developed his idea after reading a journal article one night, was extremely ignorant of the field, inexperienced in research, unsure of his methods and unaware of the testing procedures he would have to use."

We notice that, in order to avoid a more serious accusation (deliberately dismissing all of Paulescu's works that they knew about, or deliberately misrepresenting them), Bliss chooses to admit that the two novice researchers were too ignorant to realize the importance of Paulescu's works. I am not commenting on this version of the famous Canadian apologist, but personally I think he does them a greater disservice in this way than if they had accepted a deliberate ignorance of Paulescu's works.

Regardless of the justification for Banting and Best's unqualified stance on the insensitivity of the two works cited in the note to the Paulescu article they cite or the collection of data in that article, the conclusion cannot be at all favorable to them. And

if Banting's scientific metaphors were indeed the Blisses mentioned above, we again rhetorically wonder how he could have won the Nobel Prize only two years later. Peak for the discovery of insulin made by Paulescu a year earlier!

Another observation that needs to be made here is the misquotation of Paulescu's data, although it is exposed in an explicit way that could not have given way to any other interpretation. In the same paragraph, after the first sentence says that Paulescu had favorable results in lowering blood sugar, ketone bodies, and blood urea levels, a second later they return with another phrase devoid of any significance:

"He (Paulescu, n.n.) claims that the injection of the extract into the peripheral vein produces no effect, and his experiments show that the second injection does not produce the effect noted as the first."

If Bliss was able to invoke, in incorrectly referring to Paulescu, the lack of experience as researchers Banting and Best, this can in no way be discussed in regard to Macleod. Everyone who knew him confirms the exceptional professionalism of the physiologist, who had dozens of published papers to his credit and even a monograph on diabetes, written in 1913 [88]. Bliss, both in his monograph on the discovery of insulin [21] and in a special article on Macleod [22], presents him as a real scientist with extensive experience in the field.

"He was a prolific researcher, a professor deeply knowledgeable in his disciplines, and an accomplished scientific writer."

Macleod, a note in the basement of an article published by Paulescu on July 23, 1921, had no way of escaping. He knew without a doubt all of Paulescu's works and interpreted them correctly. He himself states this in his 1926 article "Carbohydrate Metabolism and Insulin," when he reveals Paulescu's data and says textually that he knew them from the very beginning of the group's experiments in Toronto, beginning in the summer of 1921, [91] synthesizing the research activities. undertaken by Paulescu to demonstrate the presence in the pancreas of an antidiabetic hormone and to describe its physiological actions, he followed a perfect logic, assembling piece by piece all the elements that were necessary to support his theory: by expert He found the first two actions of antidiabetic pancreatic hormone to be a decrease in blood sugar levels and a decrease in blood urea and urine levels, the latter expressing the anabolic function of proteins. This is data that could be presented in the second volume of the Treaty of Medical Physiology. After its completion, during 1919, Paulescu confirms a third supposed important effect of i.v. pancreatic extract, namely, anticetogenetic. Target Study These effects are the result of an analysis of the biochemical changes that occurred after the induction of experimental diabetes by the pancreas.

Similar to the construction of the cathedral, we can say that by the end of 1920 its walls were erected and its dome was fully completed. This corresponds to the time of the publication of the 4 works in C. Rend. Soc. Biol. Paris on July 23, 1921. They gave a complete and correct picture of the ensemble, his later works from 1921 onwards could be construed as finishing works. This finale consisted of a demonstration of the specificity of the action of the pancreatic extract, an element that

would complete the stage of experimentally demonstrating the presence in the pancreatic extract he had obtained of the antidiabetic hormone that had been constantly sought for two decades. This stage is accurately recorded between January 26 and May 12, 1921.

The fourth and last phase of Paulescu's research took place, as I said, in the first half of 1921, more precisely between January 26 and April 28. At this stage he exhausts the last aspect connected with the activity of the pancreatic extract, namely, "its specificity of action." He demonstrates that the anti-diabetic effects of this extract do not register after administration of physiological serum, extract of another organ, or induction of febrile access.

After all the experiments imposed by his protocol, based on the logic of the pathophysiology of pancreatic diabetes, are completed, Paulescu writes a large paper in which he methodically designs 12 experiments, selected from many others, each aimed at "exemplifying" one of the complex actions of the pancreatic extract. The experiments will not be presented in the order in which they were performed as a result of his previous publications, but in the order of the logic of their physiological description and characterization of their action. The article was sent for publication at the beginning of June 1921 and received in the editorial office of Arch. Internal, by Physiol. from Liege, June 22. Will appear in the August 31, 1921 issue.

Every honest researcher in the field of diabetes must recognize that Paulescu's data, published since late 1920 and culminating in a masterly article published August 31, 1921, finally and irrevocably mark the moment of insulin discovery, which he regards as "a modest contribution to the completion of a magnificent scientific publication. 28

In Archives Internationales de Physiologie, the chronology of the experiments follows a precise logic: the demonstration of biochemical changes after injection of the pancreatic extract, the dose-effect relationship, the duration of action of the pancreatic extract, the demonstration of these properties in normal animals (that is, its physiological significance), and, finally, the specificity of action of the newly discovered hormone.

Here is the translated text of the first experiments, and it should be noted that all of them are described with the same accuracy and in the same manner.

Experimental data.

In a diabetic animal, a puncture ablation in their jugular vein shows an euminal pancreas decreasing or aging hyperglycemia tetanus/sherd, as well as decreasing tetanus gliogenic muscle penetration in you.

The following experiment, it has many similar alleles, it serves to demonstrate.

Experiment 1.

November 12: A young dog weighing 6500 g is placed in a cage to receive urine. Temperature: 38.5°. He is given 500 g of corn bread daily and water as he is thirsty.

November 24: The animal weighs 5600 g. Temperature: 38.5°.

Since yesterday: made 150 ml of urine, which did not contain sugar. Density: 1031. Urea: 1.65 g (13 g/1000 cm^3). He was anesthetized with chloroform and 25 ml of blood was drawn from the jugular vein containing 0.7 g glucose/1000 ml. Later, the pancreas is completely removed. After surgery, the temperature drops to 35.0°, but rises to 35.5° one hour later. The extirpated pancreas is shredded in a Broyeur Latapie machine. The crushed pancreas weighs 5 g. 100 ml of distilled water is added to it and placed in the refrigerator.

November 25: The general condition of the dog is very good. Take the crushed pancreas that has been in the refrigerator for 24 h with distilled water, filter it with a double gauze compress and add 0.7 g NaCl to it. The animal is anesthetized and 25 cc of blood containing 1.58 g glucose/1000 ml is injected from the carotid artery. A cannula is inserted into the external jugular vein, through which filtrate (100 ml) is injected for 28 minutes. At the end of the infusion another 25 ml containing 1.40 g of glucose. After a quarter of an hour, 25 ml of blood containing 1.04 g glucose/1000 ml is drawn from the carotid artery.

One hour later, 25 cc of blood containing 0.26 g glucose is taken from the carotid artery. Urine: Since yesterday, the dog has excreted 140 ml of urine. Density: 1060. Sugar: 4.69 g (70 g per 1000 ml) Urea: 2.278 g (34 g per 1000 cm^3).

One hour after the injection, the animal is catheterized again with 5 ml of urine, which is not recovered at all by the copper-potassium solution.

Temperature at 10:00: 38.2°; at 12:00: 38.4°; at 14:00: 38.4°; at 15:00: 39.0°; a quarter of an hour after injection: 38.1°; one hour after injection: 37,2°.

The animal died during the night.

Autopsy. No suppuration. Extirpation of the pancreas was complete. The liver was pale yellow. Bladder was empty. Lungs are normal.

Conclusions

I. If an animal with diabetes induced by removal of the pancreas is injected with pancreatic extract into the jugular vein, we observe:

a. reduction and temporary suppression of hyperglycemia, which may be replaced by hypoglycemia and reduction or even temporary suppression of glucosuria;

б. A significant decrease in blood and urine urea;

в. A marked reduction in ketonemia and ketonuria.

II. The effect of pancreatic extract on glycemia and glucosuria varies according to the time interval after injection, beginning immediately after injection and peaking about 2 hours later and lasting about 12 hours.

The effect also depends on the amount of pancreas used to prepare the extract.

III. If a normal nondiabetic animal is injected with pancreatic extract into a vein, there is a marked reduction in glycemia, blood urea, and urea.

IV. Similar effects, especially affecting diabetic hyperglycemia and glucosuria, are not induced:

a. i.v. administration of saline;

b. i.c. administration of another pancreatic organ extract;

c. or intraspinal injection of sodium nucleate solution causing an attack of fever.

Our Comments:

Each of the twelve experiments is described in great detail with data, weight, and general condition, including the dog's temperature, food and water intake, amount of urine (spontaneously or via catheter), and biochemical parameters obtained from blood and urine at equal intervals. These were carefully noted before pancreatectomy, after pancreatectomy, and then after intravenous perfusions lasting from 8 to 28 minutes. Also for each case, the technique for obtaining the pancreatic extract is given.

This is a summary of a long series of experiments covering 15 to 20 years of scientific work, which we believe is the most important in the field of diabetes in this century. Any researcher with a minimum of honesty and professional integrity is obliged to recognize that this work undoubtedly marks the moment of insulin discovery. Let the conclusions of Paulescu's article, "A Study of the Role of the Pancreas in Nutrient Absorption," speak for themselves.

Apparently, before Paulescu, many authors had some evidence to suggest that the pancreas is a key organ in the genesis of diabetes and that the cure for this deadly disease is to be found there. As generous as we are, we cannot say that any of them were successful in obtaining conclusive results or that they were not interpreted correctly. On the other hand, as harsh as we are, we cannot fail to recognize that the work published by Paulescu on August 31, 1921, reached heights in physiology that cannot be surpassed by all the research activities of his colleagues (including the Canadian group) between 1921 and 1923.

The data obtained by Banting and Best in 1922 and even the data obtained by Collip also in 1922 (insulin hypoglycemia or the anti-ketogenic effect of pancreatic extract) cannot but be considered as confirmation of Paulescu's conclusions.

Chapter 19.

„Pancrein” and its Patent

After the discovery of insulin in 1921, Paulescu continued his research aimed at the therapeutic application of his "pancrein," considered "the key to the treatment of pancreatic diabetes. His efforts in 1922-1923 were directed toward solving the technical problems involved in purifying his pancreas

extract. After many tests, he obtained a fairly highly purified extract, which he described in his patent application. Approval of his application would be obtained in April, 1922, as patent no. 6254. Here is the full text of this patent, which includes in his method of purification two additional steps to the procedure he used to obtain the extract in 1921. For this reason, the solution containing the extract was extremely potent and could produce very low blood sugar levels, sometimes below the detection limits of the methods used by Paulescu (called "aglycemia" by him). Collip later made the same observations using his purified extract prepared in early 1922. Considering the modest facilities he had, Paulescu's observations further emphasize the accuracy of his methods and the acuteness of his observation.

PANCREIN
and the process of it`s production

"I give this name to the active ingredient I discovered in the pancreas extract. See: Paulescu Recherché sur le rôle du pancrèas dans l'assimilation nutritive, in Archives Internationales de Physiologie, Liège, Vol., p. 85.

This substance possesses remarkable properties, which, when introduced into the blood of an animal suffering from diabetes by pancreatic extirpation, produces:

a. reduction or even transient suppression of hyperglycemia and glucosuria;

b. reduction of urea in blood and urine;

c. reduction in blood and urine acetone;

To isolate pancrein from other proteins as much as possible, I proceed as follows:

Observing strict and septic, I take some portion of fresh pancreas from a recently slaughtered animal

The gland is well shredded in a Broyeur Latapie machine and sterilized in the

oven.

To this shredded pancreas is added distilled water ten times its weight, after which I shake it many times and place it in the refrigerator.

After a few hours, 6-24, the crushed pancreas is filtered through a sterile double gauze compress to remove the very voluminous solid parts.

The turbid filtrate is more or less pink in color, and pure hydrochloric acid (10 parts per 1,000) is added to it, resulting in a copious protein precipitate.

The gray precipitate is separated with a sterile gauze filter and, since the liquid is acidic, it is neutralized with caustic soda.

In this way a new and abundant protein precipitate is formed.

The new precipitate is separated with Berzelius paper and sterilized.

The filtered liquid is clean and clear and still gives a protein reaction.

Finally, the volume of this liquid is reduced by evaporation at a temperature

that should not exceed 50°C.

In order for pancrein to be used to treat human diabetes, it must be produced in large quantities, which requires a large capital investment.

In addition, strict antiseptic measures are absolutely necessary in the manufacture of this drug.

All the physical and chemical requirements of the process must be carefully observed, especially that the temperature of the liquid does not exceed 50°C.

If these various steps are not followed very strictly, the drug may either become a hotbed of infection, leading to disaster, or lose its physiological action.

To ensure that this basic condition of preparation is met, and to maintain the scientific standard of the product, it was deemed necessary to require a patent.

Claim:

"I claim the invention of an organic pancreatic product which, when administered into the bloodstream, causes a reduction or even temporary suppression of the symptoms of diabetes.

Our comment:

Paulescu's strenuous and systematic work from 1911 to 1922 to isolate the internal secretion of the pancreas thus had several important milestones:

1. the development of an original surgical technique of pancreatic ablation (sometimes associated with the removal of a liver lobe to quantify glycogen);

2. proof of the effect of pancreatic extract on glycogenic function of the liver (1907-1913);

3. Careful enumeration of the biochemical changes occurring after total pancreatic ablation in dogs (1914-1915);

4. recording the effects of v.v. administration of pancreatic extract to dogs that developed diabetes as a result of pancreatectomy in order to reverse biochemical changes such as high blood and urine glucose, urea, and ketone bodies (1916);

5. proof of the physiological role of "Pancrein," i.e., the effect recorded after its IV. injection in normal dogs (1919-1920).

6. description of the pharmacodynamics of the new hormone.

7. Proof of the specific action of Pancrein (1921).

8. A patent application entitled "Pancrein and method of its production", approved on April 10 under number 6254.

It should be mentioned that in 1923, before Banting and Macleod received the Nobel Prize for the "Discovery of Insulin," Paulescu published two other valuable papers that show his attempts to purify and use in therapy his "Pancrein," which later became known as "insulin."

Here is a summary of these two papers:

N. C. Paulescu:

"Some chemical and physical reactions applied to an aqueous extract of the pancreas to remove excess proteins." Arc International. Physiol, May 31, 1923.

Here are the conclusions of this article:

"Under the successive action of hydrochloric acid and caustic soda, a clear,

easily filtered and free from most of the excess proteins, an aqueous extract of the pancreas is obtained.

This extract retains its physiological activity, i.v. when injected into the bloodstream of a diabetic animal, it causes, among other effects, a reduction or suppression of HYPERGLICEMIA and GLUCOSURIA.

It can cause total AGLICEMIA.

II. Temperatures between 50°C and 100°C appear to destroy the active beginning of the pancreatic extract.

Consequently, this extract, whether cloudy or clear, cannot be sterilized by heating.

Alcohol (96%) precipitates some of the proteins. The result is an alcoholic pancreatic extract, transparent, which is difficult to filter.

But in order to be used for intravenous injections, this alcoholic extract must first be evaporated at low temperature and then reconstituted with saline solution. It retains its activity, while the precipitate is inactive.

This work, like the previous one, demonstrates the continuous progress made by Paulescu in obtaining an increasingly purer and purer pancreatic extract, whose efficiency was apparently so great as to result in the actual absence of glucose in the blood of animals. Obtaining the pancreatic extract using the technique outlined in this article demonstrates that it is very active and can be used successfully in humans.

We know that Paulescu had his reservations about its use in humans because of his desire to avoid unpleasant side effects. In addition, it must be said that at that time he did not have a clinical practice in which he could apply the extract. His only attempt to administer it to humans would be on several patients who came to visit him in his laboratory. The results of these efforts would be presented in the following article, also published in 1923.

This paper considers three possible ways of administering pancreatic extract: the oral route, the rectal route (through an enema), and by intravenous or subcutaneous injection. His data clearly show that the only way of administration of pancreatic extract is by intravenous or subcutaneous injection.

The conclusions of this article are as follows:

A. Administration of pancreatic extract to a diabetic animal via the oro-gastric route results in neither reduction nor suppression of hyperglycemia and glucosuria.

B. Administration of pancreatic extract to a diabetic animal via the extraintestinal route (enema) results in neither reduction nor suppression of hyperglycemia and glucosuria.

These experimental results confirm what has long been known in human medicine, namely that oral ingestion or enema administration of pancreatic extract in diabetics does not alter urinary glucose values at all (see Appendix II).

It is very likely that the mucosa of the gastrointestinal tract interferes with the passage of pancrein (the active ingredient of the pancreatic extract, whose molecule must be large. In addition, the digestive juice probably destroys this pancreatic synthesis product).

C. Administration of the pancreatic extract to an animal with diabetes by subcutaneous injection causes reduction or suppression of hyperglycemia and glucosuria.

The same effect is similar to that obtained from intravenous injection”.

Appendix II of this article contains the results of his first clinical experiments conducted on two patients, a 43-year-old man with "lean diabetes" and a 52-year-old woman with "fatty diabetes," unfortunately using only rectal or oral administration.

The conclusions of these experiments, titled "Curing Human Diabetes," are as follows:

"Our experience and observations have led us to the following conclusions regarding the treatment of human diabetes:

1. The intravenous administration of a protein-free pancreatic extract to the diabetic organism by means of acids and alkalis should certainly be very effective in relieving or temporarily suppressing the disease. But it gives place to attacks of fever, which makes it inapplicable in medical practice.

Subcutaneous administration of this extract should also be effective. But it causes fever and sometimes abscesses.

The extract thus prepared must be carefully sterilized at about 50° C.

2. The alcohol extract of the pancreas does not seem to cause such discomfort to this extent. We will discuss this in a future article.

3. administration of aqueous pancreatic extract by oral or rectal route (enema) is of little effect.

At the same time such treatment, repeated many times, with time leads to a significant decrease of glucose level in urine".

PART FOUR
"THE POST-DISCOVERY" OF INSULIN

From the British Medical Journal, September 13, 1969. Insulin: the merit of its isolation.

SIR, -You refer in your editorial (August 23, p. 430) to the "isolation" of insulin. It is satisfactory to note that this term has replaced the expression "discovery of insulin," which seemed to simply disregard the large body of prior research that culminated in the isolation of insulin. Banting and Best are generally considered the first to succeed in isolating an antidiabetic hormone, but that may remain in question. Recently I turned my attention to the work of the Romanian physiologist Paulescu, a work that seems virtually unknown.

Paulescu (1869-1931), an able and experienced experimenter, prepared pancreatic extracts that effectively lowered blood sugar levels in both diabetic and healthy dogs. Unfortunately, his research was interrupted when the Germans occupied Bucharest in 1916, and the document reporting his results was not submitted until June 1921. At that time, Banting had begun the initial stages of the experiment and, accordingly, could not have known about the Romanian work at that time. Paulescu obtained extracts from crushed canine and beef pancreas. The method of extraction was not unlike that developed independently by Banting and Best. Paulescu called his extract pancreatin. Banting and Best named their preparation isletin, later changing it to insulin, originally proposed by de Meyer in 1909, at Macleod's insistence. Both pancreatin and isletin were demonstrated to have anti-diabetic properties, but in their original form neither had anti-diabetic properties, suitable for subcutaneous injection because it causes severe local irritation. Paulescu observed this in a dog and, therefore, did not use this route of administration in humans. Banting and Best did not begin treatment of the patient with subcutaneous insulin, but had to discontinue treatment because of the local swelling and redness that occurred. Fortunately for the latter, Collip was working in the Macleod lab. in Toronto at the time as a Rockefeller employee and very quickly prepared a purified extract that was both acceptable and effective. Then there was a clash of personalities, and Collip returned to Edmonton.

Soon, however, Eli Lilly was given permission to explore commercial possibilities. They directed their extensive research power to the problem of improving extraction methods - the enormity of their enterprise can be judged by the fact that by using Collip's rabbit convulsion method for standardization, they used 100,000 rabbits in six months. Walden, one of their scientists, developed an isoelectric fractionation procedure by which sufficient insulin could be produced by the end of 1922. Meanwhile, a committee had been formed in Romania to improve the Paulescu extract, but there were no funds comparable to those in the United States, where a quick solution to the problem made their further efforts unnecessary. All eyes were on Toronto, and the pioneering work of Paulescu received little recognition and is now in danger of being forgotten-I, etc.

Ian Murray
Startblein, Glasgow

Chapter 20.

The Canadian Work in 1921.

Nothing could be more dangerous and immoral at the same time than accrediting an absurd idea only to comfort the future, but a great medical discovery such as insulin can be made overnight, without a solid knowledge of the field in discussion and without a wealth of research experience. The fact that in less than six months a strange and diverse team of four Canadians achieved the efficacy of using pancreatic extract to treat diabetes is due to the fact that their entire activity since 1921 was based on the work of Paulescu of who adopted both a method of obtaining pancreatic extract and a method of administering it in dogs with diabetes. Based on documents provided by Bliss [21] and analysis of data published by Paulescu in 1920-1921. [139, 141, 144], in which, as we shall see, Canadians were well known, the activities of the Canadian group can be divided into three periods. different.

(1) The first phase, between May 17 and July 30, 1921, the period in which Macleod accepted Banting's proposal to begin experimental research aimed at obtaining an extract of the pancreas, possibly used to treat diabetes, according to the research protocol, which involved ligation of the pancreatic ducts. in dogs - removing the remaining islet tissue after three weeks and using it as a graft or as an extract to treat dogs that suffer from diabetes with pancreatectomy. At this point, Banting almost certainly did not know about Paulescu's work; for he knew almost nothing about diabetes. For his part, Best, while still a student, was completely excluded, and Macleod was assigned to help Banting with biochemical determinations. Macleod, who had been involved in carbohydrate metabolism in particular between 1918 and 1920, and especially in the physiology of hepatic glycogen [88, 91], was well aware of the problem of diabetes, for in 1913 he published with J.J. Rickard a monograph on the disease [88]. However, there is no evidence that by 1921 Macleod had a problem with pancreatic diabetes. For him, diabetes was caused by liver disease. Therefore, it is likely that by the summer of 1921 he would have known the work of Paulescu, in which he demonstrated beyond any doubt the existence of pan-Hellenic endocrine secretion, a hormone "isolated" by him. being named Pancrein.

As Bliss notes [21], on page 67, referring to the work of the Canadian group in the summer of 1921: "In so doing, the whole research program was not far from a complete failure. Banting and Best experimented on nineteen dogs." no more than two of them on the research plan. "33

(2) The second stage is the stage between July 30 and September 21, 1921, when, at Macleod's suggestion, Banting and Best radically change their working technique, adopting a new one identical to that described by Paulescu. Using this new technique, Banting and Best obtained for the first time clear results concerning the bipoglycemic effect of the pancreatic extract. Although these results are not really true, the entire research program was very close to complete failure: Banting and Best experimented with 19 dogs. 14 died only 2 of the more modest and incomplete ones

compared to his own. Paulescu, Banting and Best became agitated, not knowing that by following Macleod's instructions they had done nothing but repeat Paulescu's experiments.

Macleod, who proposed the new research methodology, was already aware of Paulescu's work, which he had most likely consulted during a summer vacation spent in Europe. A letter sent by Best to Macleod during this period states: "We followed your instructions in preparing the extract" (P. Bliss - p. 68).34 Also from another work by Bliss [22] it appears that Macleod had no experience with experimental diabetes of his own, so we are obliged to assume that the testimony of which Best speaks was taken from Paulescu. Indeed, Macleod himself makes the following admission in

"As this work proceeded in Toronto, we were approached by Paulescu's paper, and after its completion by Gley. Paulescu's research was reported at a biology meeting in Romania in the spring of 1921, at which he described the Effect of intravenous administration of sterile pancreatic extracts on the percentage of sugar, acetone bodies, and urea in the blood and urine of depancreated dogs. Typical observations are given in Table.

There can be no doubt that all three substances were markedly reduced in both blood and urine as a result of the infection. The result was the same whether the injection was turned into a branch of the portal vein or into the jugular vein. The effects were noticeable one hour after the shock, peaked two hours later, and were gone 12 hours later. They varied according to the amount of gland present in the injected extract. Paulescu also observed that blood sugar levels as well as blood urea levels in the normal dog decreased as a result of the infection. No observable observation of respiratory quotient or glycogen content of the liver was observed, and there is no evidence that the general symptoms of diabetes were reduced or the life of the animal prolonged. "35

This detailed and accurate description confirms that Macleod carefully studied all 4 reports made by Paulescu in the spring of 1921. [139-144], but did not carefully examine the data published by Paulescu in his Treatise on Medical Physiology concerning the elimination of the symptoms of diabetes and the effect of the pancreatic extract on hepatic glycogen. These data were in the chapter on the liver, not in the chapter on the pancreas.

How can this confession, from someone directly involved in the dramatic events of 1921, be construed as having an invaluable document? The only explanation is that in accepting the idea of Banting's experiment, Macleod, as a professional, felt obliged to investigate the literature published in the field of experimental diabetes. It is excluded that he, a professor of broad-spectrum physiology, did not refer to the Treaty of Medical Physiology, published by Paulescu in late 1920 and distributed through the Parisian publisher Vigot. The same can be said of the 4 papers by Paulescu published in C. Rend. Soc. Biol. Paris, July 23, 1921." The best occasion for this seems to have been a trip to Europe in the late spring of 1921. From these papers Macleod was convinced of the presence of an

antidiabetic pancreatic hormone, taking his technique from Paulescu, which he passes on to Banting and Best without disclosing the source to them. It is possible that this behavior was motivated by Macleod's desire to make a significant contribution to improving the experimental protocol that had failed in Banting's original version. We are convinced that Banting could never have realized that it was the use of Macleod's new technique (actually the Paulescu technique) that gave them their first favorable results. Nevertheless, both in his letter to Banting and Best of August 8, 1921, and upon his return from leave on September 21, 1921, Macleod attempted to downplay the importance of these results by suggesting that other aspects of the pancreatic extract should be studied, since the Paulescu work showed that they were not limited to the hypoglycemic effect. The fact is that Macleod's only original proposal to study respiratory rate in diabetic dogs treated with pancreatic extract proved to be of little value.

What is important to the discussion here is that it is clear from Macleod's text that since the Toronto, Banting and Best experiments began, under Macleod's direction, they (as the text refers to the entire group) took over. knowledge of Paulescu's outstanding results, which Macleod correctly and in detail. Despite what he presents, Paulescu's results outweigh anything they appreciate. they were obtained in 1921.

We also note that on August 5, 1921, another component of Paulescu's work protocol appeared in Banting and Best's experiments: testing the hypoglycemic action of the liver and spleen extract, which was not included in their original protocol, but which was present. in Paulescu's work to prove the hypoglycemic specificity of the pancreatic extract. Bliss's work [21] reproduced numerous "original" experimental variants of Banting and Best, none of which led to any positive results. on the model taken from Paulescu.

Canada was a case of "Banting's big idea," as he liked to say, and as many of his apologists would eventually repeat. Initially Banting went off and realized that the idea of approaching diabetes treatment came to him "in a dream." In reality, however, it was suggested after reading an article written by Banon [10] in the Journal of Gynecology. When it happened is unknown, although Banting's notebook notes the day October 30 and then October 31, 1920. Elsewhere he speaks of November. Indeed, the article in question appeared in the November 1920 issue. I don't think the journals arrived in Canada before they were printed. In the "Banting case," however, anything seems possible.

What was his idea? To ligate the pancreatic duct. Pending acinar tissue degeneration. Then extract the antidiabetic product from the remaining tissue for possible therapeutic use.

Why did you choose this procedure? Because the trypsin from the acinar tissue was to degrade the antidiabetic secretory product, reversing its action.

Indeed, in the spring of 1921 (second half of May), Banting and Best performed the first duo pancreatic ligation interventions in dogs, after which

they waited several weeks for "degeneration."

(Acinar tissue). The process was cumbersome, required a long wait, and resulted in little extract of the remaining tissue. All these disadvantages are evident from the first stage of the experiments in May 1921. The pancreatic extract obtained from time to time in several experiments was shown to be effective, but as Bliss (21) says, at the end of this period their experiments were close to a complete failure: out of 19 dogs operated 14 died, and the rest only in 2 were fulfilled by the proposed research program.

Surprisingly, in the summer of 1921, Banting abandoned the "great idea" altogether, adopting an experimental technique identical to that described by Paulescu. He abandoned the pancreatic duct ligation and switched to using - for extraction - the pancreas of cattle. However, it is known to be very rich in trypsin. And yet, in Paulescu's experience, this extract was so effective that in one of his first cases the blood glucose level dropped to 0.28 g/l. Thus, trypsin does not inactivate insulin, as Banting believed, creating his "big idea."

In other words, nothing remained of Banting's original idea. Apparently, the new experiment protocol was not shown to him in a dream or dropped from the sky. It is pointed out to him by Macleod, who, traveling through Europe, has the opportunity to learn the works of Paulescu in detail. Here is how he sends Banting and Best a letter telling them what to do. This change of technique gave them better results, before which they will be delighted. What they didn't know was that it wasn't Banting and Best that Macleod set out in this way, but to reproduce and validate Paulescu's work. Even worse, the Canadians were only pursuing the hypoglycemic effects of the pancreatic extract, not the other physiological effects studied by Paulescu.

It seems that the primitive Banting never understood (or never wanted to understand, it is unknown) that his "great idea," which he rejected as the decisive argument for his merits, was a specter that dissolved after the First months since he began and that the Nobel Prize he received in 1923 along with Macleod was attributed to the "discovery of insulin" that had been made the year before by Paulescu.

From Bliss's work [21] follows the beginning and evolution of a covert but brutal battle between Banting and Macleod. Banting was well aware of the importance of his findings, which enabled him to force concessions on Macleod, not greatly exaggerated, but brazenly demanded, even imposed. their meeting in late September 1921 was not at all cordial. Accustomed to the respect shown to him by his colleagues in the university environment, Macleod feels insulted by the insolence with which Banting demands better working conditions, salary, room also animal keeper [21]. In his conversation with Macleod, Banting continues by threatening him to leave the Mayo Clinic or the Rockfelcra Institute. Faced with this unusual attitude,

Macleod tells him that "as far as you know, I am a University of Toronto. Best later recalls that after Macleod's departure, Banting was hateful, saying, "77 / show the little son of a bitch that he is not the University of Toronto. "37 1 This encounter highlights the complete lack of character of Banting, who only a few months earlier had humbly asked Macleod for the opportunity to work in his laboratory. As for the disgusting vocabulary used by Banting, this can only be explained by his complex character, exceeding the limit of nonviolence. Later, he becomes diabolically aggressive, viciously attacking Macleod and Collip.

(3) Third Stage. Between September 27 and December 30, 1921,38 comes the stage when the Canadian group first reports the results of their experiments with Bantig, on the one hand, and Macleod, on the other-they are trying to get as close as possible to the merits of the "discovery of the antidiabetic hormone." , We must repeat here, but the results obtained by the Canadian group in 1921 are far below the value of the results already published by Paulescu and which became known to them, Macleod knew them in detail. Banting and Best seem to have made contact with them in October, when they decided to publish their first paper, which was to appear in February 1922, in J.Clin.Lab. [3]

Bliss [35] believes that the only paper Paulescu co-authored with them then was the one published July 23 in Rend.Soc.BioL, Paris, the only one cited in their paper published in February 1922, and in which Paulescu's grotesque results are distorted. It appears from Bliss's statements [35] that Macleod followed the text sent for publication by Banting and Best, but refused to name his work. Did he deliberately leave Paulescu's misquote in order to discredit aggressive Banting? I'm afraid that will never be known for certain. However, in his book Bliss [35] tries to explain the unqualified quotation in various ways: that the two men were too ignorant and incapable of understanding the true research; that they were too busy with their own data to consider other researchers' publications; that he did not know French well enough to understand correctly the text written in French (and yet, of 4 references published in French and quoted by them, only that Paulescu was erroneously provided). Obviously, all of these explanations are ridiculous and disqualifying to Banting and Best, but nevertheless much more acceptable than the most likely explanation: Banting and Best understood as far as they could understand that all their work since the summer of 1921 represented nothing more than a repetition of Paulescu's experience. While the results of the other researchers who had worked in this field were indeed questionable, Paulescu's results were of enormous value and clarity. This is the reason why the only tiles reproduced in distorted form were those of Paulescu.

From then on, Banting became increasingly aggressive and vindictive. In a conversation he had with Macleod (the famous "September quarrel"), he

threatened Macleod that he would go to the Mayo Clinic or the Rockefeller Institute. Faced with such unexpected behavior, Macleod would respond:

"As for you, I am the University of Toronto." Best recalled later, after they left Macleod's office, Banting said with hatred: "I'll show that little son of a bitch that he's not the University of Toronto."

This discussion brings Banting's complete lack of character to the forefront. He, who only a few months earlier had humbly sought opportunities to work in Macleod's lab. Banting's disgusting vocabulary can only be explained by his uneasy, over-the-top character. He would become diabolical, vehemently attacking Macleod and Collip, forcing them to leave the Crab Basket in Toronto.

Given this vindictive attitude of Banting, Macleod suggested that they continue working with the degenerate gland extract, knowing that it would make no progress. He told them that their results were not good enough, and they would have to repeat the experiments to get more and better. The few experiments conducted in October 1921 yielded no useful new data. Meanwhile, according to Bliss, sometime between October and December 1921, Banting and Best read Paulescu's articles, and he tried to convince us that the misinterpretation of his remarkable data was the result of their ignorance and inexperience in research. In addition, he cites two other possible reasons for Paulescu's neglect:

"It is most likely that Paulescu was neglected because, as a cursory reading and Banting's notes show, the pair neglected almost everyone who had worked on pancreatic extracts before them. Wasn't it obvious that all the predecessors had failed to find an internal secretion? If others were working on extracts right now-the odds are that Banting and Best, like modern students who are fascinated by ideas they think no one else ever had-may not have realized it, they were certainly not doing as well as the people of Toronto. Because if they were doing just as well, or a little better, they would have started human experiments. Unlike the history of many recent scientific discoveries, such as the structure of DNA, there is no evidence that the workers in Toronto thought they were engaged in any race with outsiders to be the first to get an internal secretion. Their intellectual, emotional, and empirical biases were entirely for the benefit of their own experiments."

Unfortunately, we cannot agree with this view for the following reasons: Bliss himself provides us with evidence of the extraordinary haste with which Banting, as well as Macleod and later Collip, proved to have made a great discovery by applying it to humans. diabetes mellitus. After the publication of Paulescu's articles, which deeply impressed two (Scott and Murlin) of the three Americans (Kleiner was the third) who were studying the effects of pancreatic extracts on animals, intensive research began in many parts of America that led to pancreatic extracts for the treatment of diabetes. Banting, Macleod, and Collip knew this and this explains the haste

with which they acted in January-February 1922.

How else can one explain Banting and Best's insistence on allowing their "dirty discharge" to be used on January 11, 1922?

This race had already begun a few months earlier, as can be seen in a letter addressed by Macleod in response to Joslin's request of November 21, 1921:

"It is true that we have done work on the effects of pancreatic extracts which has yielded most encouraging results, but I would not attempt to apply these results to the treatment of human diabetes until we are absolutely certain of them. Dr. Banting and Mr. Best, who did this work, are to report their findings at a meeting of the Physiological Society in New Haven, and we expect to be able to come to a definite conclusion by that time. I can say privately that I think we have something of real value in the treatment of diabetes, and that we are rushing with experiments as quickly as possible." [Bliss, p. 96].

This text indicates that the "race against time" began in the fall of 1921, that is, immediately after the Canadian group became acquainted with Paulescu's work and, copying it, realized that he had indeed discovered endocrine secretion of the pancreas, but without success. applied it to humans. At least for Macleod, it was becoming apparent that in the area of basic research, Paulescu's data was quite complete. Thus, when he invited Collip to join the team, his goal was to purify the extract for administration to humans. Banting lacked the discernment to understand their real position in this "insulin business," but he instinctively felt that clinical application would be a very important step. It is probably no coincidence that between December 1921 and February 1922, Collip addressed such aspects of Paulescu's work as the antiketogenic effect of the pancreatic extract, which Banting and Best had not studied but which, to their surprise, Macleod brought up for discussion at a meeting in New Haven on December 30, 1921.

Suppose, however, that Paulescu's misquote was unintentional. It would be a plausible explanation if the authors of the misquote made the correction required when they realized the error. It is clear from Paulescu's testimony that he sent a letter with his papers to both Banting and Macleod in 1923. Bliss [21] stated that he found in Banting's archives a letter sent to Paulescu, to which he did not reply. How, by the way, unexpectedly for a man as sophisticated as Macleod, neither did he. He did not respond to Professor Maurice Artus request to send his work for comparison with Paulescu's.

It matters to him that in the few and modest subsequent publications the meaning of Banting Paulescu will never be mentioned again. It is the behavior of a criminal who conceals or removes any trace that would betray his act.

Regarding the misquotation of Paulescu in a paper published by Banting and Best in 1922, on the anniversary of the half-century of insulin discovery in 1969, Professor I. Pavel [162, 168] asks for an explanation from Best, the sole survivor of the Canadian group, who gives the following answer:

"Dear Dr. Pavel, 39

In reply to your letter of October 8, I am very glad to learn that you are planning to celebrate Professor Paulescu's 50th birthday with his publication on pancreatic secretion. I very much regret that there was an error in our translation of Paulescu's article. I cannot remember, after the passage of time, exactly what happened. It was almost fifty years ago, I don't remember if we relied on our own poor French or if we did the translation, she / would in any case / like to say how sorry / sorry I am for this unfortunate error and / trust that your efforts honoring Professor Paulescu will be rewarded with great success.

With every good wish and best wishes. Always yours,

Charles H. Best "

As you know, Best was excluded as a candidate for the 1923 Nobel Prize on the following grounds: in 1921, when the experiments began in Macleod's laboratories, Best was still a student and had been hired to assist Banting in making biochemical decisions. Even if he did later participate in the experiments, his place could not have been entirely secondary. In fact, Best initially made no claim to credit for the discovery of insulin. Moreover, Banting's gesture of sharing the Nobel Prize with Best expresses not Banting's generosity (that last quality he might suspect), but a means of defeating Macleod by suggesting that his role would be less than that of Best. I mean, almost nothing. Best was used by Banting as a means to fight Macleod on one side and Collip on the other. Moreover, in the same game, Macleod will share the Nobel Prize with Collip, this time as a blow to the applicant Banting.

Recall that in the fall of 1921, Macleod complements the research group with the valuable biochemist Collip. Even at the end of the year, after several attempts, he succeeds in obtaining a purified pancreatic extract, which he calls "Collip's extract." [30-37]. To this audacity, Banting will react violently by throwing the Collip us to the ground and hitting the University of Toronto. This is what happened in a Toronto newspaper of the time, underneath a cartoon of Banting collapsing over Collip and punching him, and it read, "Discovery of Insulin. In the face of this aggression, which has become dangerous, Collip will soon leave the Toronto team, to which he leaves an achievement that represents a decisive step beyond Paulescu's results. Ironically, Collip, the only Canadian who has some merit in the therapeutic application of Paulescu's discovery, has also been excluded from the Swedish honours laureates.

From a letter sent by Best to Prof. I. Paulescu, this is explained either by his innocence in the Paulescu case or by his late regret for a man who learned that he had made an unintentional mistake. However, his sincerity is called into question by the fact that, apart from the letter mentioned, he made no public statements in support of a full restoration of the truth concerning the discovery of insulin. It would, however, have been a gesture of great nobility that might have removed many of the grievances he had and would continue to express, a last missed chance to improve the disastrous moral character of the Canadian group.

Finally, Macleod's clear admission in 1926 in his book Carbohydrate Metabolism and Insulin about the time when they began their experimental work in 1921 became aware of the data published by Paulescu.

The only explanation is this: after receiving the 1923 Nobel Prize, Banting launches a fierce campaign to downplay Macleod's merits in discovering insulin, leading Canada to leave and go to Scotland.

Here is what Bliss [21] says in one of his papers:

"While furiously yelling and sulking, he fell into oblivion, asked for credit, and finally forced himself back into the picture when the clinician was giving insulin patience. Mat Land carried the enormous burden of work and responsibility with great patience, professional confidence in his productivity first order and quiet dedication".

And something else:

"Down in the club car as the train was about to pick him up from Toronto for the last time {Macleod told a friend that he was shuffling his feelings to" wipe the dirt off his face this Ice". "Macleod was one of Aberdeen's most famous sons, revered (in his homeland for his distinguished career in physiology, and apparently unaffected by the infamous campaign against him that sometimes swung across the North Atlantic from Toronto."

I agree that before his death in Aberdeen in 1935, he regretted the injustice done to Paulescu, whom he had sacrificed in favor of Banting, someone who was about to introduce a style of terrorism into North American science and achieve fame by resorting to the most judgmental practices, which seem to have borne rich fruit in this part of the world where scientific fraud has reached unexpected odds.

Another, equally important detail, relates to the first presentations made on November 14, 1921, by Banting and Best to the Physiological Journal Club (a very small local medical circle), and then from December 30 to the 26th meeting. American Physiology of New Haven by Macleod, Banting, and Best. Both papers were announced under the title "Pancreatic Diabetes," a term Paulescu repeatedly used to refer to the type of disease described by Lancereaux (79) and to characterize what would later be called Type I diabetes. We do not know that other authors used the term before Im Lancercaux and Paulescu. We do not even know the reason why Macleod

chose this title, taken from Paulescu [139]. However, this would be another strange coincidence in a series of coincidences between the work of the Canadian group and Paulescu, all of which had one direction from Paulescu to Banting or Macleod, and not vice versa.

The Canadian group's initial communications had two results: the first, which they had: sparked real interest among diabetologists (Joslin, Allen, Scott, Kleiner, and Carlson, among others) or representatives of pharmaceutical companies present in New Haven, who correctly sensed the importance of implementing such a discovery. The presence at this event of Clowes, scientific director of Eli Lilly, was crucial, without which the clinical application of the pancreatic extract would have been greatly delayed; the second, triggered a series of anti-Banting vs Macleod opponents that will end in a few years, when the latter leaves the University of Toronto and Canada.

One thing that may be mentioned before 1921 is the completion of Banting and Best's writing of their first published paper, which scientifically was considered a real disaster. Roberts [177] sends a long letter from Cambridge to the British Medical Journal, critically analyzing Banting and Best's first publications, and concludes that "insulin production arose from a series of misconceptions, misconceptions and misinterpretations". Had Roberts known the legal details of the Canadians' use of Paulescu's results, drawing conclusions that ultimately turned out to be correct, it would obviously have been easier to explain the paradox he articulated in Banling and February's paper in Feb. 1921 is also a silly quote from Paulescu, who was able to masterfully demonstrate the presence of endocrine secretion in the pancreas, which he called "Pancrein" at the time. The great discrepancy between the modesty of the experience described by Banting and Best and the significance of the conclusions, which could not have resulted from their experiments, proves that these conclusions were based not so much on their data as on conclusions made before Paulescu. Roberts [177], who analyzed the paper published in February 1922 by Banting and Best, found dozens of inconsistencies, errors, inconsistencies between the data in the tables and the text, not to mention the accidental later found by Bliss, between the data in the experiment sheets and the data published in the paper. the logical question that many honest researchers asked was: how could insulin be discovered by people without any scientific training and with only modest experimental data? Knowing what actually happened, that is, the Canadians' understanding of 20 years of Paulescu's work, the unexplainable can be fully explained.

The time has come to say, in a word, that the discovery of insulin was made in time, in 1921. Indeed, this is the year that Paulescu and he alone. publishes the papers that physiologically characterized the antidiabetic pancreatic hormone (Pancrein). That same year, but eight months later,

Banting, Best, and Macleod had just made their first oral reports, which cannot be taken into account when discussing the chronology of the discovery. The only valid criterion, as stated in 1924 by Paulescu [150], must be the date of publication of the results. In 1921, however, the Canadians had not published any work, not in the summary. Moreover, even if the date of oral communication of the results were accepted, whoever won would be Paulescu. The communication of his results was published on April 21, 1921, when the Canadian group took no action in this regard. Moreover, as I said, Paulescu had published his data as early as the end of 1920, in the second volume of the Physico-Medical Treaty. These results were achieved (partially achieved in 1916, but the outbreak of World War I prevented them from being communicated or published. Moreover, Paulescu published a clear and correct conception of diabetes in a lithographed version of the 1907 Course of Physiology and in - an exceptional form, in Volume III of the monumental "Treatise on Medicine by Lancereaux-Paulescu," which appeared in Paris in 1912 and about which no one has so far left any mention.

We agree with the assertion (made by the apologists of the Canadian group) that the time of the discovery of insulin is difficult to determine, and that numerous researchers from many countries participated in this era. Many predecessors, such as Zuelzer, Gley, Kleiner, Murlin, were appointed. Scott, Minkowski, Hedon, Laguesse, etc. Each more or less contributed to the elucidation of the role of the pancreas in the occurrence of diabetes or its role as an endocrine gland.

It should be noted, however, that the first treatise on endocrine secretion was written by two Romanians, Parhon and Goldstein [119] and published in French in 1909. As we see, in this treatise a chapter was devoted to diabetes. , In this situation it would be well to indicate the criteria on the basis of which, however, the time of the discovery of the hormone can be determined. Pavel [168] stated that this point must be one which clearly and undoubtedly defines its physiological properties. Or, in the case of insulin, the one who made this characterization precisely, without a doubt, offering in addition an impeccable interpretation of his experiments that lasts to our time, was N. C. Paulescu. Obviously, as with the discovery of other endocrine secretions, his data were based on animal experiments. It could not have been conceived otherwise. In fact, the Canadian group has done all the experiments since 1921 (the year when even Canadians set the age of discovery), only on animals.

In addition, besides the fact that they did nothing but repeat Paulescu's experiments, having neither his knowledge nor their experience in this field, the value of their data is incomparably lower and incomplete compared to Paulescu's data.

In his desperate attempt to preserve the merit of the opening of insulin

Canadian soil apologists of Toronto group [81] have resorted to the following artifact: they have connected the time of pancreatic hormone discovery with its therapeutic application, indeed, the only undoubted merit of Canadian group is about successful use of pancreatic extract in treatment of diabetes mellitus, dated February 11, 1922. This credit goes almost entirely to the experienced biochemist Collip [30-37], who, although in a remarkably short period of time (less than one)), develops the method of purification of the pancreatic extract used by both Paulescu, Banting, and Best, but only in animals. This purification process made the therapeutic use of the extract possible without any progress at this stage in the physiological understanding of the properties of the antidiabetic hormone. Moreover, another term sometimes used when talking about insulin discovery needs to be pointed out: the term "release" of insulin. Or neither Paulescu in his 1916-1921 studies, which led to the discovery of the antidiabetic hypoglycemic hormone, nor Banting, Best and Macleod in their 1921 rush experiments and Collip in his 1922 meteoric activity could "isolate" insulin. They obtained an aqueous extract from the pancreas of some animals (first dogs, cattle, and pigs, later), which had hypoglycemic properties.

Subsequently both Paulescu [146] and Collip [34], but not Banting, Best, or Macleod, were able to obtain a powdered preparation by evaporating the extract they had prepared. It contained, along with insulin (only presumably at the time), numerous other proteins or compounds present in pancreatic tissue. Only in 1926 Abel [1] obtained a "crystallized" product, which also represented more than just insulin molecules. We can only speak of the isolation of insulin because Bestd [182, 183] describes its amino acid structure. Nevertheless, in 1920-1921 Paulescu was absolutely convinced that his pancreatic extract contained the much sought-after antidiabetic hormone, which he calls "pancreas." In turn, Banting and Best, in 1922, call the so-called antidiabetic pancreatic hormone "Isletin." Also in 1922, at Macleod's suggestion, the name that would later be sanctified as "Insulin" was used. The irony of fate is that even the term "insulin" proposed by the Canadians is not original: it had already been used before to describe the hypothetical hormone present in the Langerhans Islands, originally, back in 1909, by Belgian physiologist J. de Meyer. and in 1916 by English physiologist E.A. Schaefer [186] it would be almost ridiculous to think that three researchers at three different moments invented a new name without knowing each other. Macleod had encountered the term insulin in the works of Charpy-Shafer, and this one in Meyer, and they were simply scientists. Moreover, I was somewhat surprised to find that the lack of information or knowledge in diabetes research at a time when Banting and Best are often called almost a virtue. pardon the omission of Paulescu's work. A close attitude is also taken to justify a defective citation of Paulescu's slabs. As if ignorance would be an excuse for a doctor dying of a patient in a deep

hypoglycemic coma because he administered insulin instead of injecting glucose, assuming he was dealing with an acid-ketotic coma. In their opinion, the hypothetical doctor should probably advance in the office.

It is worth discussing the latter question. Did Banting, Best, and Macleod have any advantage in the discovery of insulin and its therapeutic use?

The most correct answer would be a fighter: they had no advantage in the discovery of insulin. This merit is inherent in Paulescu. I give the publications and their value cannot but be questioned in this argument. On the contrary, although Paulescu felt the fundamental importance of the discovery of antidiabetic pancreatic hormone, which he said, written in his 1920 Treatise of Medical Physiology, was "the key to the treatment of this syndrome" (that is, pancreatic diabetes), and even though in April 1922 he found a Patent for an invention called "Pancrein and Method of Making It," because of insufficient purification and perhaps insufficient sterilization of the drug, Paulescu did not succeed either in 1921 or in 1922 or 1923, in using it effectively in humans. The only tests he conducted in humans involved other routes of administration than the subcutaneous route, which was almost always accompanied by severe local reactions in dogs. He tried oral and rectal routes, but with no positive results. Which, frankly, he made clear in his publications of 1922 and 1923 [146-149]. Moreover, following the step by step path taken by Paulescu, the Banting, Best, and Macleod group would reach early in 1922, in the same one we discouraged a dead end: the impossibility of using pancreatic extract in humans. A dramatic episode from January 1922 is worth noting here. This is the human use on January 11, 1922, of the pancreatic extract obtained by Banting and Best, which has been shown to cause severe local reactions even in animals. What for Paulescu was an unconscionable immorality, for Banting was a desperate attempt, at every risk to the patient, to obtain it, that it was expected soon to be realized through the activities of Collip, who was very close to obtaining a human compound. His goal, however, was not to discover a cure for diabetes, but to attribute the discovery to him. Which, in the end, he succeeded in violating any medical ethics or ethics. It should be clear that in terms of the therapeutic application of the pancreatic extract, the credit is almost integral to Collip. Only he has been able to purify this extract sufficiently to administer to humans. Blackmail, threats, and even physical aggression were the weapons that Banting used with a diabolical ability to get those around him to admit that he would dispose of Leonard Thompson's "discharge" in February 1922. Collip." And he will remain in the history of diabetes for at least 50 years, the "discoverer of insulin." However, there is only one TRUTH, and since TIME always works in the service of truth, around the 75th anniversary of the discovery of insulin, it is time to tell things clearly and responsibly. That truth could go as follows:

1. The connection between diabetes and the pancreas was first established by Lancereaux between 1877 and 1887 and was experimentally confirmed by von Mering and Minkowski in 1889.

2 The discovery of insulin was made by Paulescu in 1920-1921 ;

3 The relative purification of the pancreatic extract obtained by Paulescu, but sufficient for administration to man, was done by Collip in 1922;

4. the therapeutic use of Paulescu's pancreatic extract purified by Collip in December 1921-January 1922 was carried out by Banting in February 1922, which was unreasonably imposed on him and inexplicably accepted by the medical team in Toronto.

Chapter 21.

When and Who really discovered insulin?

For half a century, the official answer to this question has been simple and emphatic: in 1921 by Banting and Best in Toronto. Unseemly, Best claimed the latter the same thing in his physiology textbook in 1936, when Collip was still alive (who prophetically declared that the truth about the discovery of insulin would be revealed after they were all dead). Best, the last survivor of the Canadian team, died more than 40 years ago, in 1978.

Shortly after the scandalous award of the Nobel Prize in 1923 to Banting and Macleod, several attempts to establish the role of members of the Canadian team in this "scientific endeavor" of the century were very violently and effectively suppressed. Even after the deaths of Macleod (1935), Banting (1941), and Collip (1965), "Best's increasingly important position in scientific circles made it difficult to ask the real history of insulin discovery." Ian Murray's 1969-1971 publications. [147-149] were exceptions for two reasons: they questioned the priority of Canadians in the discovery of insulin and for the first time raised questions about the integrity of Canadians with respect to their citations of Paulescu's work.

After Best's death in 1978, the truth slowly began to surface, as Collip prophetically stated in 1941. The main purpose of Bliss's book [35] was to highlight Collip and Macleod's contribution to insulin discovery. Nevertheless, he was forced to discuss Paulescu's role in this great scientific achievement as well, trying desperately to avoid the inescapable truth that has been well documented by the impartial Scottish diabetologist Ian Murray: the true discoverer of insulin was N. K. Paulescu. We will return to this later.

The basic idea of Bliss's book was that the most important aspects of the work on the practical application of insulin discovery were done by

Collip and Macleod. Since, under Macleod's direction, Collip was not able to purify the pancreatic extract until 1922, the moment of his discovery had to be moved to January 1922. How can the year of such a discovery be changed seventy-five years after it was established?

In this situation the dilemma is great. If the discovery of insulin must be attributed to 1921 and cannot be postponed to another year, it must therefore strictly refer to experiments performed on animals, since no administration of insulin to man was reported in 1921. Who published such data in 1921? Only Paulescu. Where was this study conducted? Bucharest. Where were his works published? Bucharest, Paris and Liege. This is why, by the logic dictated by Bliss, the antidiabetic pancreatic hormone was a purely European discovery, as it truly was and will remain in the history of medicine.

For the credit for the discovery of insulin to remain in the Canadian "stables," Bliss argues that the discovery of insulin must be attributed to a time when it was successfully used in humans. In this situation, credit must go to Collip (purifier of the extract), Macleod (coordinator of this activity), and Campbell (who gave the first human insulin injection). The date of the discovery must be moved to 1922, when these events occurred and publications about them were written [10-14, 50].

A one-year delay in the date of this discovery was probably considered unacceptable. In 1993 Bliss [37] makes an important compromise: he attributes the discovery of insulin to 1921 and adds Paulescu to the Canadian group (Best, Macleod, Banting, and Collip), presenting all five as the discoverers of insulin.

Alleged insulin discoverers by Bliss in 1993, left to right:

Banting, Macleod, Best, Collip.

This is the first of a series of compromises that Bliss and Canadian historiography will have to make with respect to this problem. These compromises are dictated by the fact that each member of the Canadian team has given different versions of the moment of insulin's discovery, seeking to take as much credit as possible. Collip, however, is the exception. Although he was the chief architect of the first use of pancreatic extract in humans, he did not consider it anything more than a technical achievement. There are differences in the versions of the discovery of insulin put forward by Canadians.

Although not a widely known fact, the true discoverer of insulin was Nicolae C. Paulescu, not two Canadians, Frederick Banting and Charles Best.

According to J.J.R. Macleod, the discovery of insulin used to treat diabetes (so, not as basic research, he knew it was another preliminary but important step already taken before them by Paulescu):

"...depended on the concerted efforts of several researchers working under my direction, one of whom was Dr. Banting." Or: "Through a concentrated effort, which I was responsible for coordinating, we gave science in a little more than a year a nearly complete piece of research work."

Banting's view is also different:

"Banting was prepared to attribute to Macleod the "most remarkable" execution of the study of the physiological action of insulin, which began, according to Banting, about February 1, 1922. "...Long before that date, Banting believed, he and Best had discovered insulin. [Bliss, p. 199].

Best's view of this discovery also places the event in the summer of 1921:

"The work of the fall months described in our two articles (representing experiments performed only on animals) was entirely done by Banting and myself." "We took Dr. Macleod's advice, but he states that we were given the opportunity to prove conclusively the efficacy of our extract on animals with diabetes, and, as will be said later, diabetic patients before other members of the physiological staff took part in the study performed in this work" (this is incorrect, as their clinical trial on January 11 was a complete failure, and that in 1922, not in 1921).

Bliss in his book [35] put forward so many hypotheses about the discovery of insulin that at the end of the chapter "Who Discovered Insulin?" the answer to this question was left for the future. Perhaps the closest definition was the one derived from a quote from Darwin, according to which Bliss said that "insulin was discovered when conclusive evidence for its existence was presented.

Who was the first researcher to present such conclusive results? Of course, the answer (which Canadians are not comfortable with) is crystal clear: N.C. Paulescu. Date of discovery: August 31, 1921.

Bliss, in his book [35], tries to avoid this fact by considering the works of Zuelzer, Scott, Moerlin, and Kleiner no less important than those of Paulescu. In our opinion, their works cannot in any way be compared with those of Paulescu. Such is the opinion of Sir E. Charpy-Schaffer from as early as 1926. [224], in which, after critically expounding the data obtained by Sulzer and other predecessors, he says:

"This, however, does not apply to N. C. Paulescu of Bucharest. His experiments, begun in 1916 , but interrupted by the German invasion of Romania, were published in 1921. They established that in dogs suffering from diabetes as a result of pancreatic extirpation and exhibiting all the signs of severe diabetes: (1) increased blood sugar and its appearance in the urine; (2) increased acetone bodies in blood and their appearance in urine; (3) increased urea in blood and urine - these signs can be removed by intravenous administration of pancreatic extract. The extract he used was

prepared from fresh pancreas with the addition of ice-cold distilled water, "possibly sterile autant que." It was gradually injected into the vein of a diabetic dog, and its effects in a short time were to reduce blood sugar levels to normal or lower levels, and to greatly reduce or eliminate glucosuria."

Paulescu's later experiments attempted to isolate the active ingredient (which he called pancrein) by exposing aqueous extracts to acids and alkalis, alcohol, and heat. He found that boiling destroyed the activity and that the extract from which most of the proteins had been precipitated by alcohol or by neutralizing the acidified extract with soda contained the active substance. In addition, he found that oral administration had no effect.

In the same year that Paulescu published his first experiments, research on the subject was begun by F. G. Banting and C. H. Best. The best and led to important practical results."

This is a very accurate and concise summary of Paulescu's data, as Macleod would have done in the same year, 1926 [125]. If we take into account the fact that, according to Bliss, "Perhaps Murlin in Rochester or Scott in Columbia, both of whose interests were renewed by Paulescu's publications, would have published a great paper," we can conclude that Paulescu's work had wide circulation among the major scientists involved in the study of pancreatic internal secretion. His articles were indeed persuasive, fulfilling Darwin's maxim, quoted by Bliss, that "the credit goes to the man who convinces the world." The fact that only F.G. Banting and C.H. Better misquoted Paulescu's article suggests that their highly distorted presentation was deliberate.

At the end of this chapter I will tell you what Collip thought about the discovery of insulin. On page 238 Bliss said:

"In later years Collip was very reluctant to speak or write about the discovery of insulin, saying that the truth must be found in scientific publications and might come out after they were all dead."

Thank you, Collip, for your prophetic view. So the truth must be found in scientific publications! What publications did the Canadians do in 1921?

I conclude this topic with the clear distinction that Collip, a true scientist, made between the discovery of insulin and the clinical application of that discovery:

"At present my task is to isolate, in a form suitable for human use, a principle possessing such miraculous powers, the existence of which many have suspected, but no one has yet proved. If the substance works in humans, it will be a great boon to medicine, but even if it does not work, at least an important milestone has been added in the field of carbohydrate metabolism." (From a letter sent by Collip to H. M. Tory, president of the University of Alberta, January 8, 1922).

The clear conclusion to be drawn from what has been said above is this: the history of the discovery of insulin covers two great stages:

(1) fundamental experimental research, conducted exclusively on animals, which led to the discovery of the antidiabetic hormone and the determination of its physiological properties, the credit for which belongs to Paulescu of Bucharest in 1921. As Ian Murray [140-149] rightly said, the article published by Banting and Best in February 1921 [8] in which they cited only the experimental data they obtained on animals, although qualitatively inferior to Paulescu's data, could at best be considered a confirmation of Paulescu's data.

(2) The second stage of the discovery, which meant its introduction into clinical practice, clearly conceived by Paulescu, was first fully implemented by the Canadians in Toronto in 1922.

After all, with insulin there is enough glory for everyone. First of all, to Paulescu for his 15 years of work and to the Canadian team, which, in a magnificent "internal" struggle, finally brought Paulescu's great discovery to fruition. In this way, the great medical lie of this century will come to an end.

Since this logical view, attributing the credit for the discovery of insulin solely to Paulescu, could not be accepted by Canadians, Bliss was forced to find a way to avoid this truth by minimizing Paulescu's contribution by prejudicially stating that:

"Paulescu did fewer experiments than Kleiner, not least because he must have been hampered by the very primitive methods he used to measure blood sugar. This method also yielded remarkably low numbers, almost certainly based on error" (p. 42).

We may recall that Bliss was very impressed with Collip's experiments on rabbits when, according to him (p. 109):

"Subsequent blood tests indicate an actual absence of glucose."

Why did Bliss doubt the correctness of Paulescu's results, which have never been disproved, while he enthusiastically and admiringly accepted Collip's similar data? It should be noted that the "aglycemic" phenomenon described by Paulescu was subsequently confirmed by other authors (114). Nevertheless, Bliss is inconsistent because after criticizing Paulescu, he then went on, showering praise on him, stating:

"On the other hand, his results seemed very good, his experiments were more varied than anyone else's, and he clearly intended to persevere" (p. 42).

Indeed, as if in contradiction to this favorable statement, on page 210 he says:

"Perhaps Paulescu would have purified his extract; it can never be known, though in my opinion his limited resources, primitive methods, and theoretical fallacies would have held him back."

If his reticence about Paulescu's ability to clear this extract could be understood because he was unaware of his patent presented in Prologue 3, then his claims about Paulescu's "theoretical fallacies" cannot be understood.

As we have said before, none of his peers demonstrated as clear an understanding of diabetes as he did.

Another negative claim about Paulescu's result was that they failed to convince anyone that he was the discoverer of the internal secretion of the pancreas and that his work was not widely accepted.

This assertion is totally untrue, as Bliss himself demonstrates many times in his book [35]. On pages 144-145, in connection with Banting's visit to Murlin in Rochester at a time (summer 1922) when "the insulin situation was a nightmare" because "all attempts to increase the amount of extract produced in Toronto were failing," Bliss refers to Murlin's work in 1916, which, though it began well, eventually "led them into a long dead end." According to Bliss, "Murlin left the problem of pancreatic extracts until October 1921, when Paulescu's results prompted him to start again. He was making interesting progress in animal respiratory factor experiments when Banting came to Rochester in late May to give Havens insulin. Murlin met with Banting, learned more about Toronto's methods, and with his colleagues at the University of Rochester launched a feverish program of extract preparation and testing."

Thus we can see that Moorlin was influenced by Paulescu's results to begin his research using the latter's methods, as he stated in his 1923 article. [141].

In addition, this meeting between Banting and Moorlin must also have touched on Paulescu's results. Since Banting had read several months earlier, and if he had misquoted Paulescu's work in an article published in Best several months earlier, he had an opportunity at this meeting to correct that mistake.

Contrary to Bliss's assertion that Paulescu's work has not received wide attention, it must be said that in the months following the publication of his work in both Europe and North America, researchers such as Scott, Murlin, Macleod, and Sharpie-Scaffer praised Paulescu's results. Even Banting and Best were "inattentive" enough to cite him, although this citation was made in their own original manner.

Chapter 22.

The „Crab's basket” of Toronto

What happened in Toronto in 1921-1923 was indeed a unique and strange story. Something primarily about ethics and morality.

It all began with "Banting's little idea," written down one night in his notebook in the late 1920s.

"Ligate the pancreatic ducts of a dog. Keep the dogs alive until the acini have degenerated and left the islets. Try to isolate the internal secretions from them to relieve glucosuria."

As Bliss (p. 50) notes:

"The assumption that Banting must think is dangerous because all his accounts of his inspiration appear only after his life has been changed by their influence. As this story will show repeatedly, Banting was not an accurate and reliable guide to the events in which he participated. He quoted himself from memory, and always incorrectly."

The idea of ligation of the pancreatic duct is not new. Many researchers, starting with Claude Bernard, have used this technique to demonstrate the relationship between diabetes and the pancreas. The production of an extract from a "degenerated" pancreas began with the misconception that the acini contain large amounts of trypsin, which destroys the activity of the putative islet hormone.

Later, Banting and Best abandoned this "small" and incorrect idea altogether. Despite this, over time the "little idea" evolved into Banting's „Big Idea”. This would be the main argument Banting used to validate his priority in the discovery of insulin. Ironically, after months of haphazard experimentation in the spring and summer of 1921, and after another year of struggle with Macleod and Collip, he manages to take credit for the discovery already made in its entirety. Paulescu in Bucharest many months earlier.

Notably, in early 1922, Banting's position in the Toronto research group became precarious as a result of an unsuccessful attempt on January 11 to use their extract, prepared with Best, on a 14-year-old diabetic patient. The study group was expanded by Macleod with new members. Collip, Noble, Hepburn, Campbell, and Fletcher were involved in problems that Banting knew nothing about. In fact, none of the work of these research groups was of any value, except the work on pancreatic extract purification, for which Macleod introduced Collip to the team.

Banting, in the absence of any research activity, believed that behind the scenes maneuvering was more important than laboratory work in order to be rewarded for the work done by other team members. "Banting's syndrome" suddenly escalated when Collip was able to purify an extract of the pancreas and especially when he called it "Collip's extract," and on January 23 his extract was successfully used in the treatment of the same young patient in whom Banting had failed ten days before.

On May 3, 1922, at a meeting of the American Medical Association in Washington, D.C., Macleod presented the discovery of insulin, based on the successful treatment of several patients with Collip's extract. Banting and Best did not attend this meeting, citing the high cost of transportation from Toronto to Washington.

Because Macleod held Collip in high esteem, they both became his (Banting's) nemeses. This was the period when he spread the rumor that Macleod wanted to steal his job among the university staff, especially among those who were known to be hostile to Macleod.

In the summer of 1922, Banting's situation, which was that he left Toronto empty-handed, changed radically because of a combination of events that will be discussed later. This combination also includes the fact that in the summer of 1922, a crucial period for the practical application of the discovery of insulin, Macleod made the mistake of leaving Toronto for his usual summer vacation, while Collip, frightened by Banting's repeated physical aggression, also left Toronto for Alberta. Because Best was insignificant in this fight, Banting remained the only "fighter in the ring." He was something of a wolf left to guard the sheep. Under these circumstances, he swallowed them one by one. As Bliss mentions:

"Banting's change of fortune this summer of 1922 was almost complete" (p. 193). A significant contribution was made by George Close. He convinced scientists with impeccable reputations (Allen, Joslin and others) that Banting was a true "insulin man." As Bliss correctly understood, for Clowes.

"...It was certainly tactically useful for him to have Banting as a sort of personal ally, supplying Close with insider information about attitudes and what was going on among the leading members of the Toronto Insulin Committee" (p. 193).

So overnight (in fact, in a matter of weeks) Joslin (big Joslin) goes from the "accomplishments of Macleod and his staff" to the new and more useful "accomplishments of Banting and Best." Is there any way to comment on the rapid change in attitude of other University of Toronto staff who followed the new windfall? As we shall show later, this "new wind" blew from political circles, those who tipped the scales in Banting's favor.

Finally, this unexpectedly fortunate summer of 1922 gave Banting a chance for satisfaction that hitherto could only be dreamed of:

"After all the humiliations of the past winter and spring, Banting would have been glad to show the little son-of-a-bitch Macleod who did or did not do the really important things." [Bliss, 194].

This pathological desire for revenge, characteristic of paranoiacs gaining power, became very evident in Banting as an important aspect of the "Banting syndrome," which we will discuss later.

To reveal Banting's pathetic character, we must examine his reaction to an article written in England by the famous secretin discoverer Sir William Baylis, which claimed that Macleod was the discoverer of insulin. Banting went directly to Macleod, accompanied by his old friend Greenaway, a reporter for the Toronto Star newspaper, demanding that he refute the statements made by Baylis in London.

Clark Noble recalls seeing Banting: "sitting in a chair opposite Macleod, putting his feet on Macleod's desk, demanding an immediate retraction of the report and accusing Macleod of projecting the situation in his favor." [Bliss, p. 195].

The next day Greenaway published Macleod's statement in the Star under the headline "Dar Banting Got Credit for Insulin." In fact, Macleod gave no credit to Banting, except for his "duct-ligation" procedure (a major component of Banting's "Big Idea"), which Macleod knew had no value whatsoever. He very diplomatically said:

"Regarding the letter that recently appeared in the Times, it should be noted that Sir Williams Bayliss is mistaken in claiming that the idea of getting insulin from the pancreas some time after the ligation of the ducts came from me. In fact, it is precisely that part of the work which was begun by Dr. Banting, who, in collaboration with Mr. Best, subjected it to experimental verification in the laboratory of Professor J.J.R. Macleod. As a result of the successful demonstration of the action of extracts from this source on diabetic animals, the problem of the physiological action of insulin was then raised in the physiology department of the university by a group of collaborators, including Dr. F.G. Banting and Mr. C.H. Best and under the direction of Professor J.R. Macleod" [Bliss, p. 195].

Realizing the real meaning of Macleod's words (that his only contribution to the discovery of insulin was his idea of a duct-ligation procedure), Banting put new pressure on Macleod to make a clear statement giving him all the credit for the discovery of insulin:

"Now he claims that I should give him exactly the same credit for all the work that has been done since that experiment (with the ductal ligation). This, of course, I will not do, as he has participated very little in the work, and not at all during the last six months" (Letter sent by Macleod to Collip on September 18, 1922).

In the conflict between Banting and Macleod, Best felt completely left out. He would avenge it after their deaths by taking credit for it that he never deserved. In fact, Best played a very minor role in the discovery of insulin.

"The September quarrel" between Banting and Macleod, briefly described in Bliss's book, ends with a request from Colonel Albert Gooderham, chairman of the Toronto Insulin Committee, for Macleod, Banting, and Best to write their personal reports on insulin discovery. This was done in late September 1922.

Macleod attributed his criticism of Banting's first proposals to his superficial knowledge of the problem. Moreover, his criticism of Banting's and Best's results in the summer of 1921 was made to protect the credibility of the work and of his laboratory. Moreover, he explicitly rejected Banting and Best's offer to add his name to their article to be sent for publication in the Journal of Clinical Laboratory Medicine. Macleod's reluctance to put his

name in such a bad article, which also contains a ridiculous misquotation of Paulescu's work, can properly be understood as an attempt to protect his untainted scientific reputation.

In his report, Macleod honestly presents Collip's contributions to the team, stating that:

"It is unfair and unjust of Banting and Best to deprive him of all praise by stating that they informed him of the percentage of alcohol at which the active ingredient dissolved. Collip denies that they gave him any information which was useful for communication, and they never communicated anything like that to me."

Indeed, Bliss was unable to find any trace of the technique using alcohol extraction, either in the (otherwise fairly complete) sequences of their work in Banting's notes or in their 1922 publications. The "Thief" method, involving shouting out, "Thief! Catch the thief!" was used with great success by Banting and Best. Let us read the description that Banting would give of Macleod, and we will realize that it fits his own moral portrait perfectly. It should also be noted that the text was written shortly after Macleod's death and twelve years after he left Toronto, where he would never return.

"*Macleod ... could never be trusted. He was the most selfish man I ever knew. He thought at every opportunity to get ahead. If you said something to Macleod in the morning, by evening it was printed or lectured under his name. He was greedy, selfish, deceitful, self-serving, and devoid of truth, and yet he was a clever speaker and writer. He never produced a physiologist because he took whatever someone had for his own purposes. He loved recognition and applause. He had selfish overwhelming ambitions. He was unscrupulous and could steal an idea or job credit from any possible source. Like all bullies, Macleod was a coward and a secretive wimp if things went wrong."*

The hatred stemming from Banting's words, as Bliss correctly observed, "says more about Banting than it does about Macleod." (p. 202).

It seems that the mild and devoted scholar that Macleod was was deeply moved by Banting's campaign against him. As Bliss said (p. 202):

"Macleod was confused by Banting and his ferocity. The quarrel seemed to trouble him greatly. He never expressed his deepest feelings about Banting on paper and did not talk frankly with friends about Banting and the period of discovery. In later years it was Mrs. Macleod who occasionally made remarks about "the Terrible" Dr. Banting who has made our lives in Toronto so miserable. After studying Macleod's correspondence and talking to people who knew him, I came to the conclusion that deep down Macleod despised Banting for his ignorance as a researcher and for the rudeness of his manners, dress, and language. Macleod believed, I think, that Banting and Best would not have come close to insulin without his and then Collip's help.

Despite Banting's obvious scientific ignorance and the weakness of his experiments with Best in the summer of 1921, he managed to discredit Macleod in such a way that Sir Henry Dale of the University of Toronto made the unenviable remark "that insulin could only have been discovered in a laboratory whose director (J. J. R. Macleod) was a bit stupid."[36] However, as Bliss correctly said in his article on Macleod [36]:

"...While he was being found, Macleod had to rally a team of researchers who literally ate each other's throats (as Banting attacked Collip twice)... He also had to defend himself against Banting's vehemently malicious attacks on his integrity as a scientist and human being.

This was J.J.R. Macleod's finest hour, a time when he used all his experience and skills as a scientist and administrator and as a wise man to keep an extremely precarious situation under control, to steadily advance the work, to organize insulin production, testing and research, and generally to continue to develop his discovery in such a way that the science and diabetes world quickly realized that the Macleod Physiology Laboratory in Toronto was giving him a very important, very valuable gift. While Banting raged and sulked, got drunk out of his mind, schemed for loans, and finally forced himself back onto the scene as a doctor giving patients insulin, Macleod carried the enormous burden of work and responsibility with tremendous patience, professional firmness of the first order and quiet devotion.

Although I personally doubt Macleod's honesty about Paulescu's article, which he learned of in the summer of 1921, we must admit that without his great research experience and his proven diplomacy the clinical application of Paulescu's discovery would have been impossible. in Toronto by Banting and Best, who had quite clearly no experience or proper understanding of what real research is. Macleod's otherwise indispensable presence on the Canadian team had already been underscored by Pratt, who concluded:

"The credit for discovering a curable insulin drug (remarkably, the term insulin discovery was not used) belongs to the Toronto researchers Banting, Best, Collip and Macleod, who worked on the team."

Although this statement must have seemed heresy in Toronto in 1954, it turned out to be accurate, as Bliss shows in his papers [35, 36]. Although Macleod won the Nobel Prize in 1923, I am convinced that the misery created by Banting exceeds the honors he received because of his activities in 1921-1923. This was also one of the reasons why Macleod, full of disgust, left Toronto forever in 1921, and this can also be seen in the following statement of Bliss:

"Sitting in the club carriage as the train was about to take him away from Toronto for the last time, Macleod told a friend that he was shuffling his feet "to wipe the dirt off this city"; and then "Malaud was one of Aberdeen's most famous sons, revered at home for his distinguished career in

physiology and apparently not concerned about the infamous campaign against him that occasionally swept across the North Atlantic from Toronto" [36].

The question arises: how could it be that Banting, with such pathological behavior, became a Nobel Prize winner for work done by others? The answer to this difficult question will be found in the next chapter.

Chapter 23.

Banting's unhappy fortune "The Banting Syndrome"

The answer to the difficult question posed in the previous chapter is this: Banting benefited from the exceptional concurrence of circumstances that allowed his name to remain associated with an epic discovery that belonged entirely to Paulescu. We are referring to the experimental phase that convincingly proved the presence of an endocrine secretion in the pancreas. This hormone, obtained by Paulescu with his own hands, was so concrete that he called it "pancrein." In addition, he appropriated all the work done by Collip to purify the pancreatic extract, making it suitable for the treatment of human diabetes.

Nevertheless, we must admit that the idea of approaching experimental diabetes, and of treating diabetes in Canada with pancreatic extract, belonged to Banting. In fact, Banting did not intend to conduct basic research to discover a new hormone, but rather intended to find a therapeutic solution for diabetes using a technique related to his surgical orientation. This is the reason for the surgical nature of his experimental protocol: ligation of the pancreatic duct, pancreatectomy, eventually transplantation of a piece of the pancreas, preparation of pancreatic extract from dissected tissue, etc.

Before him, many researchers had tried this approach both in Europe (Zuelzer, Hedon, and Gley) and in North America (Scott, Murlin, and Kleiner). However, they all believed that the discovery of the treatment of diabetes must be preceded by the discovery of the internal secretion of the pancreas and its physiological characterization. For Banting, unfamiliar with scientific research, the problem of discovering the physiological actions of a putative pancreatic hormone interested him the least. A severe criticism of Banting and Best's early experiments, made by Roberts in December 1922. [215] apparently had little effect on Banting, who possessed an unshakable, unscientific faith. Banting had no doubts. Roberts showed that Banting and Best's original hypothesis (the ductal experiment to inactivate the action of pancreatic trypsin) was simply false. It was the immediate cooling of the

shredded pancreas (proposed by Macleod, inspired by the Paulescu method) that stopped the self-digestion of fresh pancreas by activated enzymes.

Moreover, Roberts showed that experiments performed on August 17 and 18 using whole pancreas (as well as the Paulescu technique) were more effective and longer lasting than experiments done with degenerated pancreas. Banting and Best's own data showed the fallacy of their working hypothesis. Instead of understanding it, they drew the "surprising conclusion" that the whole-gland extract was weaker. Rather than seeing this as a failure of Banting's original "idea," they assumed that the experiment supported their hypothesis.

For Banting, all these critical observations were meaningless. They exceeded his capacity for understanding. What mattered to him was that he had conducted several experiments over the summer with results that, from his point of view, were "convincing." Other opinions did not matter.

In fact, at that time insulin had already been discovered by Paulescu, although Banting was unaware of it. The stage of insulin discovery had already been passed, all that remained was its use in humans. In fact, all of Banting's attention was focused on this goal. When Banting became aware of Paulescu's papers reporting the discovery of insulin (which he called pancrein) and describing it as "the key to curing this syndrome," he realized that production of the drug had become a matter of months. if not weeks.

Fairly anticipating that the first successful administration of a pancreatic extract to a human being would attract to the researcher responsible all the glory of insulin discovery, Banting, with permission unexpectedly received from Macleod, would apply their (Banting and Best's) "dirty extract. " to a young diabetic, Leonard Thompson. This accident on January 11, 1922 was followed by serious localized side effects that stopped the experiments. Thus Banting and Best's attempt to be the first to use pancreatic extract to treat diabetes completely failed.

The haste and persistence with which Banting made his desperate attempt on January 11, 1922, are due to the fact that Collip, whom Macleod introduced to the team, was very close to obtaining an extract that could be administered in humans.

Their premonitions soon (even on January 16) became a reality when Collip announced that he had solved the technical problems involved in purifying the extract, which he designated the "Collip extract." This audacity awakened an irrepressible rage in Banting, followed by violent personal confrontations that will remain a true "milestone" in the history of modern science and a major symptom of the "Banting syndrome. In 1940 Banting made the following description of the incident:

"The worst blow came one evening in late January. Collip was becoming less and less sociable and finally, after a week's absence about half-past five in the evening, came into our little room. He stopped in the

doorway and said: "Well, guys, I got it." I turned around and said: "Okay, congratulations. How did you do it?" Collip replied, "I decided not to tell you." His face was white as a sheet. He pretended he was going to leave. I grabbed his overcoat with one hand where it came together in the front, and, almost lifting him up, I sat him down stiffly in a chair. I don't remember everything that was said, but I do remember telling him that it was a good job he was much smaller or I would have "beat the hell out of him." He told us he had discussed it with Macleod, and Macleod agreed with him that he should not tell us the way he had purified the extract."

This famous incident was described in Time magazine in March 1941 just after Banting's death as follows:

"The next day the body of the man who had made life fit for diabetics lay in the University of Toronto while colleagues recalled some episodes of Sir Frederick's tumultuous career. He was a stubborn man with strong feelings, a sudden temper and harsh language. After insulin was discovered in 1921, biochemist James Bertram Collip was called upon to polish the gland extraction technique. The drug came to be called "Collip's extract." Banting jumped on Collip in the university halls, threw him to the ground, hit his head on the floor and wailed: "So you'll call it Collip's extract, won't you?"

The same incident was described by Best (in his partially fabricated or corrected version, of course) in a letter sent in 1954 to Sir Henry Dale, as follows

"One evening in January or February, 1922, while I was working alone in the medical wing, Dr. J. B. Collip came into the little room where Banting and I had a dog-cage and some kind of chemical apparatus. He announced to me that he was leaving our group and intended to take out a patent in his name to improve our pancreatic extract. This seemed to me an extraordinary move, so I asked him to wait until Fred Banting showed up, and to make sure he did show up, I closed the door and sat down in the chair I had placed across from it. Soon Banting returned to the medical building and walked down the hallway to this little room. I explained to him what Collip had told me, and Banting seemed to take it very calmly. I could sense, however, that this irritation was rising, and I would miss the events that followed. Banting was very angry, and Collip was lucky that he was not seriously hurt. I was alarmed for fear that Banting would do something we both very much regret later, and I remember restraining Banting with all the strength I had at my disposal."

Clark Noble described the fight artistically: he drew a cartoon of Banting sitting on Collip and choking him, titled "Discovery Insulin."

Despite these incidents, on January 23, 1922, Dr. Campbell applied the "Collip’s extract" to the same boy, Leonard Thompson, this time with complete success. It was thus the first successful treatment of diabetes using

pancreatic extract. Despite his perseverance and desperate efforts, Banting was neither able to produce nor the first to successfully apply a similar extract. Credit for this great Canadian achievement belongs primarily to Collip and Macleod, and perhaps to Banting and Best in the second place.

Credit to the Canadian team for producing the first relatively nontoxic pancreatic extract to be used in the treatment of diabetes, but it is worth noting here that the method of producing the extract, which is as good if not better than Collip's, is described in the April 10, 1922 Paulescu patent, which could not be put into practice for lack of financial support. So I wonder why Romania is not claiming priority for the pancreatic extract patent, keeping in mind that the purpose of this patent was clear: to use it to treat diabetes.

Finally, Banting and Best, to whom posterity attributes the discovery of insulin, were not involved in the first demonstration of the existence of an antidiabetic extract in the pancreas, since that belongs exclusively to Paulescu. Nor were they involved in the purification of the pancreatic extract administered to man, since it belongs exclusively to Collip.

Chapter 24.

Stranger than Fiction

The question that has preoccupied scientists for the past seven decades is this: how did Banting get the credit for the discovery of insulin as well as the credit for its practical application?

The answer to this question cannot be other than the following: Banting benefited from an extraordinary combination of fortunate events that, because of his extraordinary character (part of the "Banting syndrome"), led to an act unique in the history of science: a humble doctor with a surgical background, with no research experience and unable to properly evaluate the results of his experiments, led to the publication of some modest scientific papers that eventually won the highest scientific award: the Nobel Prize.

Here, in brief, based on documents and accepted data, is an explanation of this "unique performance."

At a time in his life when he was lost in a small town in Canada, Banting read an article that suggested a subject of research that could be approached surgically. His medical education was evidently very modest, for he did not know the correct name of the disease for which he intended to find a cure. We are referring to his famous Diabetes. Unfamiliar with the disease, it is obvious that his main desire was not to find a cure for it, but to find a subject for research that would enable him to get a temporary job in Toronto. It was a happy coincidence for him that the subject was of great theoretical and practical interest and was already close to resolution. The fact

that Banting was unaware of the difficulties encountered by those who had taken up the topic before him explains his complete lack of restraint in choosing the topic he would propose for the University of Toronto physiology laboratory;

He found an excellent baggage of knowledge about carbohydrate metabolism and even diabetes from the renowned Professor J.J.R. Macleod. Despite the bad impression Banting's "humble applicant" made on Macleod, he nevertheless accepted Banting's offer to conduct the study. Aware of Banting's complete lack of research experience, Macleod set about preparing a protocol for the experiment and finding a suitable assistant (the best young student at the time) to conduct the biochemical analyses. In Macleod, Banting and Best found a researcher who, even in his absence in Toronto in the summer of 1921, sent them valuable information on how to conduct experiments when the first protocol failed. In Macleod, Banting found a university don who gave many recommendations for improving the working protocol during the summer months of 1921 and who used his authority and experience to save Banting's poor presentation when he made the first presentation of their preliminary results. December 30, 1921, choked. Obviously, Banting was unable to comprehend the tremendous help Macleod gave him in this case. Moreover, Macleod's life-saving intervention at that meeting would later be seen by Banting as Macleod's first attempt to take credit for it. In return, Macleod never referred to the instructions he had given in writing to Banting and Best during his summer vacation in Europe. Among them was information on important experimental methods. Since the methodology proposed by Macleod during this period was identical to that already published by the great Romanian physiologist Paulescu, we are convinced that his information came from Paulescu. This might explain why Macleod never explicitly claimed the role he played in the working protocol. Finally, in Macleod, the aggressive and perpetually vengeful Banting found an exceptional diplomat capable of ignoring Banting's inappropriate behavior in order to avoid conflicts of the magnitude that would damage the reputation of his laboratory and his name. What arguments or threats led Macleod to agree to meet Banting's peremptory and insolent demands by putting his feet on the table, we may never know;

Suppose that after unpleasant discussions with Banting in September 1921, Macleod decided not to continue working with Banting, since their original contract was for only three months. This breakup could have occurred even after an embarrassing presentation made by Banting in New Haven on December 30, 1921, fortunately for Banting, who was saved at the last minute by Macleod's intervention. He pulled a very important trump card out of his sleeve by exposing some properties of the pancreatic extract known from Paulescu's work. This was confirmed by Collip in experiments conducted at Macleod's suggestion independently of Banting and Best, and

apparently without their knowledge of these experiments. Hence Banting's suggestion that Macleod was trying to steal all their credit. If Macleod had decided at that point that their paths had diverged, Banting would have left Toronto, unable to claim any credit. All that they had so far proved in their experiments was not only lacking in novelty, but qualitatively inferior to Paulescu's experience. Macleod could easily get rid of Banting using this argument. Since Macleod was not innocent, he avoided such a rupture, something he would regret for the rest of his life.

Moreover, since between January 1922 and May 1923, Banting and Best were no longer involved in either the scientific activities or the technical problems that led to the production of insulin, their services at this point could not have been condemned. by anyone. This is the moment when Banting was on the verge of despair. A man in such a situation becomes dangerous already because he has nothing to lose. From this point on, Banting would advance without any basis for justification in the battle against Macleod, using the lowest methods to which Macleod could not stoop. Thus, the banting primitive won.

Banting found in Best a very useful pawn, which he used at his discretion against Macleod or Collip. Innocent and scientifically humble, Best would later benefit fully from the battle between Banting and Macleod in accordance with the principle that "when two quarrel, the third wins." For C.H. Best lived 56 years after the events of 1922 and 13 years after Collip's death. He had the privilege of unquestioningly and repeatedly stating his own version, which drew attention to him.

Banting found a sensitive personality in the brilliant biochemist J. B. Collip, who finally could not endure the repeated physical aggressions to which he had been subjected by Banting and which terrified him to the point that he was on the verge of abandoning his work and his life. All of Collip's merits would be immediately and unquestioningly appropriated by Banting and Best. In the one stage in which the Canadians outperformed Paulescu, i.e., the pancreatic extract purification stage, Banting contributed nothing; all credit went to Collip and then to Walden of the Lilly Company. In an interview printed in the September 8, 1922 issue of the Star, Collip made the following statement:

"There are people in Toronto who think that I have no right to do physiological work. In contrast to this I would say that when I joined the Collaboration Group in early December 1921, I meant to make every effort to advance research independent of any watertight compartments. As a result, when I made a definite discovery, my fellows, instead of rejoicing, were frankly annoyed that I had the good fortune to conceive of an experiment and carry it out. My own feelings now in this matter are such that the whole study, with its consequences, was a disgusting affair."

Otherwise, Collip was the only member of the Canadian team who did not try to appropriate credit for the discovery of insulin, stating that his contribution to the team was "only what would be expected of any well-trained biochemist..." [Bliss, p. 238].

Banting was adept at using the Canadian press as an important means of disseminating some of the merits that belonged to the whole team and that the media attributed to him. Here he tried to present himself as a shy and modest researcher, sacrificing everything on the altar of research, undergoing "severe hardships" (which, however, lasted only a few months). In this way Banting managed to create an effective lobby, through which he disseminated information that would favor him and be disadvantageous to Macleod. On the other hand, the fact was that everyone co-opted into the group assembled by Macleod could not, as individuals, claim primacy. Nevertheless, Macleod always had to remember that the idea for this study belonged to Banting. Thus, in 1922, Banting emerged as the first author of almost all the published papers, even in articles in which his contribution was minor or absent. Gradually everything that accumulated as new knowledge about the physiological characterization of the pancreatic extract quietly but finally fell into Banting's claws. This fate befell the extract purified by Collip, as well as the first successful introduction to man.

"There are people in Toronto who think I have no right to do physiological work. In contrast to this I would say that when I joined the cooperative group in early December, 1921, I meant to make every effort to advance research regardless of any watertight compartments. As a result, when I made a definite discovery, my fellows, instead of rejoicing, were frankly annoyed that I had the good fortune to conceive of an experiment and carry it out. My own feelings on the subject now are such that the whole study, with its consequences, was a disgusting affair."

Otherwise, Collip was the only member of the Canadian team who did not try to appropriate credit for the discovery of insulin, stating that his contribution to the team was "only what would be expected of any well-trained biochemist..." [Bliss, p. 238].

Banting was adept at using the Canadian press as an important means of disseminating some of the merits that belonged to the whole team and that the media attributed to him. Here he tried to present himself as a shy and humble researcher who sacrificed everything on the altar of research, undergoing "severe hardships" (which, however, lasted only a few months). In this way Banting managed to create an effective lobby, through which he disseminated information that would favor him and be disadvantageous to Macleod. On the other hand, the fact was that everyone co-opted into the group assembled by Macleod could not, as individuals, claim primacy. Nevertheless, Macleod always had to remember that the idea for this study belonged to Banting. Thus, in 1922, Banting emerged as the first author of

almost all the published papers, even in articles in which his contribution was minor or absent. Gradually everything that accumulated as new knowledge about the physiological characterization of the pancreatic extract quietly but finally fell into Banting's claws. This fate befell the extract purified by Collip, as well as the first successful administration to man.

Banting thus became the central figure in the "insulin affair," as Macleod and Collip found it beneath their dignity to participate in this maneuvering. Moreover, because of Banting's bad reputation at the University of Toronto, they were hesitant to side with him. Their silence thus lent plausibility to Billy Ross's campaign for Banting, who, with Malloch's help, floated the idea that Banting represented a "native Canadian genius" deserving of all honors. The insulin problem became a strategic Canadian problem in which the entire Canadian government had to be involved.

In two letters from Malloch to King dated March 21 and 23, 1923, we quote:

"The benefit to the world of Dr. Banting's discovery is simply incalculable. He is recognized throughout the world as a product of the Canadian brain, and it seems appropriate to me that Canada as a whole should identify itself with him in making a substantial gift to one of the greatest benefactors of all time, the human race...

...From the standpoint of your government, it seems to me that Canadian pride, Canadian gratitude, and Canadian dignity would be best served if all the needs of the situation were met on behalf of the people of Canada by a grant from the Dominion government."

"...Banting in matters of research has a research instinct. In part, I think, almost a genius in matters of research. Those who know him so describe him, a simple, unflappable, shy and thoughtful man, contemplate his solution to the cancer problem."

This paranoid rant of Billy Ross influenced the politicians of the day and, unfortunately, also some of the medical community, whose knowledge of the problem came only from the press. To influence members of the medical world, Billy Ross used with enviable skill letters of support from some 116 prominent figures in the United States, such as Allen, Joslin, Woodyatt; Williams and Wilder among others. They knew of the problem only by hearsay, for up to that time the articles published by Canadians on the subject had been few and irrelevant. However, their letters indicated that Banting and his associates had a clear priority in the discovery of insulin. These letters were to play a role in subsequent events.

Thus, Banting became the central figure in the "insulin affair," as Macleod and Collip found it beneath their dignity to participate in this maneuvering. Moreover, because of Banting's bad reputation at the University of Toronto, they were hesitant to side with him. Their silence thus lent plausibility to Billy Ross's campaign for Banting, who, with Malloch's

help, floated the idea that Banting represented a "native Canadian genius" deserving of all honors. The insulin problem became a strategic Canadian problem in which the entire Canadian government had to be involved.

In two letters from Malloch to King dated March 21 and 23, 1923, we quote:

"The benefit to the world of Dr. Banting's discovery is simply incalculable. He is recognized throughout the world as a product of the Canadian brain, and it seems to me appropriate that Canada as a whole should identify with him in making a substantial gift to one of the greatest benefactors of all time, the human race ...

... from the point of view of your government, it seems to me that Canadian pride, Canadian gratitude, and Canadian dignity would be best served if all the needs of the situation were met on behalf of the people of Canada by a grant from the Dominion government."

"...Banting in matters of research has a research instinct. In part, I think, almost a genius in matters of research. Those who know him so describe him, a simple, unflappable, shy and thoughtful man, contemplate his solution to the cancer problem."

This paranoid rant of Billy Ross influenced the politicians of the day and, unfortunately, also some of the medical community, whose knowledge of the problem came only from the press. To influence members of the medical world, Billy Ross used with enviable skill letters of support from some 116 prominent figures in the United States, such as Allen, Joslin, Woodyatt; Williams and Wilder among others. They knew of the problem only by hearsay, for up to that time the articles published by Canadians on the subject had been few and irrelevant. However, their letters indicated that Banting and his associates had a clear priority in the discovery of insulin. These letters were to play a role in the events that followed...

They already knew that Collip was close to obtaining an extract pure enough for human consumption. The potential benefit to Lilly from obtaining a license to produce the pancreatic extract was enormous. As a responsible scientist, Macleod was reticent about the possible rapid practical application of his discovery, given that their data were insufficient to support commercial production of the extract. Maintaining a good relationship with Macleod, Close quickly turned his attention to Banting, for whom following the usual procedures for testing a new product was a waste of time. What caution? What ethics? It all came down to gaining at all costs (at the expense of the patient, of course, not him) the priority of clinical application of the extract. That was exactly what the businessman at Clowes wanted at that moment. From now on, he would base his plans solely on Banting. Since Macleod represented the Toronto group that had been working on the pancreatic extract for months, Clowes tried many times to get the extract patented and decided to produce it. Finally, on June 2-3, 1922, Collip and

Best would travel to Indianapolis to offer Lilly everything they (actually Collip) knew about the method of purifying the extract with which they had obtained the first successful results in human diabetes. . With this agreement, they quickly set to work and successfully produced the first vials of insulin in a very short time. Banting, suspecting that Lilly could now solve the problem without him, traveled to Indianapolis. Upon his arrival, he was able to ascertain their trustworthiness by receiving an offer for all 150 available vials of insulin. From his suspicions, Banting moved to the other end, crying. A person who reacts this way is easy to manipulate. In early August, Close would make an offer at their meeting in New York that would avenge his humiliation in Toronto, where everyone knew he was of no scientific value.

All this happened after the physiology reunion in Washington, D.C., when Macleod announced with great pomp the discovery of insulin. Banting refused to attend because a scientific confrontation would have put him in a very unpleasant situation, changing the very good image he had gained in the United States. To gain the sympathy of politicians and scientists, he attributed his absence to his poor financial situation. He persuaded Best not to attend, leaving the impression that their absence was a protest against Macleod, who was not giving them what they thought they deserved.

Here in the United States, Banting was treated as a great scholar, though Close knew his real worth. The suggestion coming from Close was that Banting coordinate a major clinical trial with the famous Allen and Joslin in his experimental group. The findings would be published in a special issue of the Journal of Metabolic Research, which was to be distributed free of charge throughout the United States. Finally, it would appear in the May 1923 issue.

Banting cheered, while Close fed his paranoia in a letter dated August 11, 1923, which could explain many of the strange events that accompanied the 1923 Nobel Prize challenge:

"And if it had been done, not only would you have received full recognition for your work, but it would have been the first step toward a Nobel Prize in Physiology and Medicine for you and your collaborators." [Bliss, p. 149].

With this promise, Banting rested quietly under the large and generous cover of the Lilly Company, which, in turn, provided a devoted supporter of her worldly interests. In the euphoria of predictable and lasting success, Close and Lilly missed one thing: the evaluation of their actions by posterity. Offering Banting an award for the work done by the Macleod group, especially Collip's work, to make sure you are a loyal supporter does not seem to have been ethically sound:

To summarize, Banting's "accounts" were augmented both by Paulescu's discovery of insulin and by the clinical application of insulin made possible by Collip's "extract." This is the naked Truth, even if it is

difficult to imagine that it is possible. Its goal was achieved because of the efficiency with which the "Banting Syndrome" virus operated in a situation in which aggression, immorality and obscenity were given complete freedom. Both Macleod and Collip were confused by Banting's ferocity. In a letter sent by Macleod to A.B. Macallum dated September 14, 1922, we read:

"I believe that Banting has so succeeded in sowing the seeds of distrust in me that it will be necessary for me not to take any step that may be misinterpreted."

Unfortunately, at the time of these events, the international scientific community did not have the opportunity to respond adequately and set things right, becoming complicit in the injustice done to many worthy but humble scientists.

Commentary by J.S. Bajaj (India) board member of the International Diabetes Association, from the monograph Insulin and Metabolism, Bombay, 1972.

THE DISCOVERY OF INSULIN – A CRITIQUE
J.S. Bajaj

"History is defined as the methodical recording and interpretation of past events. One important function entrusted to the historian is to establish the continuity of the present with the past. The fiftieth anniversary of the 'discovery' of insulin seems the most appropriate occasion for a critical evaluation of the contribution of a work that culminated in an epochal event."

... The second important event of the time was the brilliant work of Paulescu:

1) injecting pancreatic extract into the jugular vein of a diabetic dog after pancrectomy resulted in a reduction and even temporary suppression of hyperglycemia and glucosuria;

There was also a sharp decrease in ketone bodies in the blood and urine.

(2) This effect began immediately after injection, peaked 2 hours later, and lasted about 12 hours;

3) injection of pancreatic extract into the vein of a normal animal caused pronounced hypoglycemia;

4) intravenous administration of isotonic sodium chloride solution or tissue extract other than the pancreas was totally ineffective.

Pavel recently provided information about Paulescu's work at a meeting of the International Diabetes Federation held in Buenos Aires, Argentina, in August 1970, and also referred to his correspondence with Best on the subject. In a letter dated October 15, 1969 (Table III), Best wrote, "I very much regret that there was an error in our translation of Professor Paulescu's article. I cannot remember, after this stretch of time, exactly what

happened. As it was almost 50 years ago, I don't remember whether we relied on our poor French or whether we had a translation made." Nevertheless, Best's article, which appeared in 1942 as a special contribution to Banting's Memorial Issue in the Journal of the Canadian Medical Association, generally provides the answer. The relevant paragraph reads, "Banting's modesty was evident from the beginning of the investigation. Our first task was to review the literature in an attempt to gain a better understanding of the various surgical procedures that had been used in pancreatic surgery. Professor Macleod informed me that Banting felt that he would have to rely entirely on me to translate articles from the French literature. I found, however, that when I received the publications of Hedon and other French specialists in the field, Banting's knowledge of French was of the same order as my own. We translated these articles together... "It seems likely that the article was translated by both Banting and Best, and that they missed the subject because of their lack of knowledge of French.

"It seems less likely, however, that Macleod missed a proper interpretation of Paulescu's work. In his 1926 monograph, Carbohydrate Metabolism and Insulin, Macleod writes, "While this work was in progress in Toronto, Paulescu's article caught our attention.

From Insulin and Metabolism, Bombay, 1972.

Chapter 25.

Best was Canada's last missed chance to right an injustice against Paulescu

C.H. Best (1899-1978) received his Bachelor of Arts degree from the University of Toronto in 1921 and went on to study medicine. At a very tender age, he was recruited by Macleod into the group that was to complete the practice of insulin discovery. Of the two students proposed by Macleod, Noble and Best, to assist Banting in his experiments, the latter was chosen at the "flip of a coin." He had just completed his second year of physiology. Fate allowed him to become part of the history of diabetes. As we showed earlier, the main work done by Best with Banting was from May 17 to September 1921. His task in the group was initially purely technical. In time he was included in the study of the physiological properties of insulin. Although his contribution to the great achievement in Toronto in 1922 was very small, as a result of the battle between Banting and Macleod, his importance was to grow steadily.

At the December 30, 1921 reunion, Best seems to have remained quietly in his seat, taking kindly to Banting's difficult presentation and with admiration for the way Macleod was able to pique the interest of an audience that was well versed in the problems of diabetes. He would also note with surprise, as Banting did, that Macleod brought into the discussion a number of experimental data obtained by Collip that they were unaware of.

This is the time when he would have second but well-hidden thoughts about Collip. His disgust for him would manifest itself much later, in 1922, when Collip succeeded in purifying the pancreatic extract. The same disgust Banting conveyed to Best against Macleod, claiming that the latter had tried to steal their work.

Under Banting's bad influence, Best agreed to participate in the first hasty clinical trials of their "dirty" extract, whose danger to humans he was aware of. Convinced by Banting that the first clinical introduction of insulin might bring them wide acclaim, he joined the first in efforts made through the media on their behalf. It turns out that the thirst for fame sometimes increases in direct proportion to a person's youth.

"Paulescu [19] recently demonstrated the reducing effect of whole gland extract on the amount of sugar, urea, and acetone bodies in the blood and urine of diabetic animals. He claims that injections into the peripheral veins have no effect, and his experiments C.H. Best the last survivors show that the second injections do not produce as pronounced an effect as the first."

Later, as Bliss (p. 236) said, "Banting did not like Best's ambition; Best could not respect Banting as a scientist." This statement best represents their real deep feelings and position.

Unfortunately for him, the conflict between Banting and Macleod caught him on the side of the former, which provoked his aggression against Macleod, who would leave Toronto forever and with great disgust in 1928.

Let us briefly examine Banting's Paulescu relationship. We know from Bliss's work that Best and Banting were acquainted with the articles by Paulescu in the Comptes Rendus des Séances de la Société de Biologie of July 23, 1921, which they quoted in a confused, distorted and devaluing manner. Here is the text pertaining to the crystal-clear conclusions:

Why Macleod, who apparently read Banting's and Best's work prepared for their first publication, did not call their attention to this serious error, we will never know. Was it only a gross translation error, as Best claims in his 1969 letter to Prof. I. Pavel? It is possible, though Murray considers his explanation "naive" and Lubatier's "unacceptable."

In his book Bliss [35], in regard to Macleod, he states:

"Perhaps, as is usual with even the most informed professors, Macleod has not yet read Paulescu" (p. 208).

Macleod refutes this assertion in his 1926 book, Carbohydrate Metabolism and Insulin, in which we see that the entire Canadian group was aware of Paulescu's achievement:

"While this work was going on in Toronto, we turned our attention to Paulescu's article, and after it was completed, to Glei's article. Paulescu's research was reported at the Reunion Roumaine de Biologie meeting in the spring of 1921, at which he described the effect of intravenous injection of sterile pancreatic extracts on the percentage of sugar, acetone bodies and urea in the blood and urine of dogs with depancreatitis. Typical observations are shown in Tables 1, 2, and 3.

There can be no doubt that the injection resulted in a marked decrease of all three substances in the blood and urine. The results were the same whether the injection was made into a branch of the portal vein or into the jugular vein. The effects were noticeable one hour after injection, reached their maximum after two hours, and were gone after twelve hours. They varied according to the amount of gland present in the injected extract. Paulescu also observed that the injection lowered blood sugar levels as well as blood urea levels in the normal dog. No observations on the behavior of the respiratory rate or glycogen content of the liver were recorded, and no evidence was given that the general symptoms of diabetes were reduced or the life span of the animal was prolonged."

This detailed and correct description of Paulescu's work leaves no doubt about the knowledge of his data by members of the Canadian group. The fact that he refused to allow his name to appear in articles published by Banting and Best, in which Paulescu's work was grotesquely misrepresented, was probably done so as not to compromise his professional reputation.

In addition, in late 1923, after the Nobel Prize was awarded, Paulescu sent his papers to Banting and Macleod, asking them to explain the merit of the discovery of insulin. However, there was no reaction from them.

Bliss tried to convince us in his paper [35] that Paulescu's work was not known to the researchers of the time. Nothing could have been more wrong. As early as November 1921, E. L. Scott (who had produced a pancreatic extract a few years earlier) sent a congratulatory letter to N. K. Paulescu for his article published in the Archives Internationales de Physiologie of August 31, 1921, and to J. R. Murlin, another well-known researcher in the States in 1923. [140] that he had resumed his studies of the pancreatic extract stimulated by Paulescu's articles. So how could it be that Paulescu's work, well known to other North American researchers, was not known to Banting and Best?

1926, J.J.R. Macleod in "Carbohydrate Metabolism and Insulin" [125] and Sir Sharpey-Shafer, the famous English endocrinologist in his "Endocrine Organs" [224] would devote a considerable space to N. C.

Paulescu, presenting in a remarkable way his contribution to the establishment of the endocrine secretion property of the pancreas.

We must admit that, nevertheless, Banting and Best may not have been well acquainted with Paulescu's 1921 work. This, however, could not be accepted in later years. Why did they not refer to Paulescu's work in their later publications? This is a difficult question for Canadian historiography. For us, the answer is clear: Best, Banting, and Macleod were familiar with Paulescu's work, in which he clearly and accurately announced the discovery of insulin. If they accepted this truth, it would mean that they would have to pass on the credit for Paulescu's discovery. To do so, they required morals and decency, qualities that were lacking in Toronto's "crab basket." This explains why Paulescu's attempts to restore the truth in 1923 were completely ignored by the Canadians. After that, it was safely forgotten in Toronto.

The fact is that even after a letter sent to Prof. I. Pavel (1969) in which Best expressed regret over the 1921 misquotation, he made no public reference to Paulescu in any of his many future public appearances and speeches on the discovery of insulin.

More recently, we discovered Best's letter of January 10, 1972, which stated the following:

"Dear Dr. Pavel!

My sincerest apologies for the long delay in responding to your letter. I have been lecturing in England and on the Continent and have only recently returned to Toronto.

I spoke many times about the history of insulin during 1971. In some cases it was by invitation, a review of the work in Toronto, in other cases the achievements of people like Paulescu and Kleiner were described in detail. Some of these lectures will be published.

I think you will agree that it was important to purify our insulin-containing extracts and give them for a long time to dogs with depancreatitis. Fifty years ago, at this time, we did over 100 successful experiments and set the stage for the clinical application of the material. Tomorrow will be fifty years ago, when the first insulin was given to a patient.

As you know, Dr. J. B. Collip, using the information we received over a period of nine months, purified our extract and used it to treat patients here in January and February of 1922. Difficulties arose in the process, and I had to return to the preparation of insulin. The heavily modified process worked well.

I recently had several conversations with Prof. Frank Young, and I am preparing a piece on the work in Toronto, which will be published in due course.

With a season's greeting and a heartfelt goodbye.

Yours sincerely,
Charles H. Best.
CHB: gb".

This letter, which I read for the first time and which I inserted in this chapter after I had written this chapter, reinforced my belief that Best's main aims were: First, to take as much credit as possible for the epic discovery by greatly exagerating his contributions, as far as can be seen from statements that artfully distort the truth, such as that in fifty years (at the time of writing the above letter) he had already conducted over 100 successful experiments (which we know were not as successful as he would have us believe) ; he stated that the next day will be fifty years since the patient was first injected with insulin. He refers here to the unsuccessful administration of their "dirty extract," which caused serious side effects; interestingly, he never mentioned Banting and Macleod, and speaking of Collip, diminishes his merit by implying that the purification was based on information they had received in nine months; with regard to the difficulties in preparing insulin, he stated that "the considerably modified process worked well," without giving credit to Walden of Lilly; finally, at the end of the letter, he mentioned several talks with Professor Frank Young, who, as we know, was chairman of the IDF committee established to clarify the priority in insulin discovery. How could Young be impartial in this situation?

Although C.H. Best stated that in his lectures he had "discussed at length" the contributions of Paulescu and many others working with pancreatic extracts, we do not know whether such texts were published as he promised.

His only purpose was to appease Prof. Paulescu and prevent him from going further. This is the reason for Prof. Pavel great bitterness when he spoke of Best's dishonesty.

It is not hard to foresee how much of an impact this would have on the Toronto group's reputation correction. To his discredit, Best wasn't man enough to do it. "Best was the syndrome of cowardice and lack of ethics and morals that Paulescu spoke of in 1928, shortly before his death.

In my opinion, Best was not the most culpable member of the Canadian team, but he was certainly the last to have a chance to right an old wrong, but to his shame, he did not.

PART FIFTH
PAULESCU'S PROTESTS AND DISAPPOINTMENT IN 1923-1925.

Chapter 26.

Paulescu's Protests Objections to Nobel Foundation and to Paris Medical Academy

While the Canadians were celebrating the awarding of the 1923 Nobel Prize, announced in October, Paulescu quietly continued his attempts to put into practice the discovery of an antidiabetic pancreatic hormone, that is, its purification for the purpose of subcutaneous administration to humans. In order to avoid unpleasant surprises and almost as if anticipating the "theft of the Canadians," he applied for a patent in early 1922 entitled "Pancrein and Method of its Production," which he received on April 10, 1922 under number: 6254. Like the last article published by Paulescu on August 31, 1921, in the International Archives of Physiology, the contents of his patent for "Pancrein" are also a masterpiece. It contains some new steps in the process of purifying the extract used in his earlier experiments, eventually yielding a "clear and transparent liquid," reaching a degree of purity high enough to be administered to humans. The only problem to be solved, as stated in his patent application, was financial:

"To use pancrein to treat human diabetes, it must be produced in large quantities, which requires a large capital investment."

Although Paulescu was unable to obtain this capital in Romania, the Canadians easily found sources of capital in the United States from Lilly. It is known that on July 16, 1922, when Clowes visited Toronto to discuss the results of tests carried out on their product called Ilethin, he was surprised to see the enormous problems associated with the production of insulin, which the Connaught Laboratory had unsuccessfully tried to solve. produce a significant amount of pancreatic extract, was faced with.

In fact, the Collip's purification method adopted by the Connaught Laboratory proved inaccurate and unstable in the results it produced. In fact, fundamental progress in the purification of pancreatic extract was made by George Walden, who in July 1922 at the Lilly Laboratory in Indianapolis began producing insulin. Toronto as Ilethin. Since only Banting was available in Toronto at that time: he became the main distributor of Collip's extract.

In the following months at Eli Lilly in Indianapolis, using vast sources of money, pancreas, alcohol, animals, and skilled labor under the direction of biochemist George B. Walden (1895-1982), he successfully perfected the technique of purifying the extract. using the "isoelectric point" method. Refined in late 1922, it would cover the needs of North America as well as some European centers by February 1923.

As can be seen, after Paulescu's discovery of insulin, the only problems to be solved were purely technical: the purification of the extract containing insulin in order to administer it to man. In this respect, the first important step was taken by Paulescu and the proof is his patent, according to which an active type of insulin could be made. Unfortunately, he did not have the necessary clinical support. On the contrary, it was available to workers in Toronto. Collip's extract, although only partially purified and changing its action from batch to batch, quickly became used in therapy. Frequent failures were disregarded, and few successes led to the conclusion "that it is possible. Nevertheless, these possibilities cannot be considered scientific merit in the discovery of insulin.

Moreover, the statement with which Paulescu's patent ends:

"I claim the invention of an organic product of the pancreas which, when administered into the bloodstream, causes a reduction or even temporary suppression of the symptoms of diabetes."

It can be claimed as a Romanian asset along with all the financial benefits that have been derived from it.

Details of the "physico-chemical properties" of the pancreatic extract obtained after the final procedures were published in the May 31, 1923 issue of Archives Internationales de Physiologie. Even this approach confirms the idea that Paulescu's efforts were focused exclusively on the technical problems involved in the clinical application of his great discovery. The Canadians, aware of Paulescu's work and its proximity to success, were clearly in a hurry to obtain an extract applicable to man. Paulescu, however, was unaware of what was going on in Toronto, since they did not publish anything of his research until February 1922. Thus, Paulescu quietly continued to put his great discovery into practice.

At that moment, through the press of the time, he received news of the awarding of the Nobel Prize to two Canadians named Banting and Macleod, whose contributions to the field he was completely unaware of. The news struck him as if he had been struck by lightning. With difficulty he obtained copies of articles published by Canadians in late 1922. He could not find a copy of the article published by Banting and Best in February 1922, which contained gross misrepresentations of his data. In any case, the data published by Canadians in 1922 only worse repeated the study published by Paulescu at least a year earlier.

Paulescu's first reaction was confusion. Knowing the Romanian scientist's honesty, repeatedly evident in his dealings with students, it is easy to predict his reaction to the Nobel Foundation, which goes like this:

"University of Bucharest.
Faculty of Medicine
Laboratory of Physiology, Bucharest
November 6, 1923.

Dear President,

I have learned from the newspapers that the Nobel Commission on Physiology and Medicine has awarded Messrs. Banting and Macleod of Toronto, Canada, a scientific award for the discovery of the antidiabetic effects of the pancreatic extract they call insulin.

I am looking for an opportunity to protest the fact that this distinction has been given to some people who do not deserve it.

Indeed, the discovery of these physiological and therapeutic effects belongs entirely to me.

On June 22, 1921, I sent to the "International Archives of Physiology" in Liege, a very widely read scientific journal, an article published in August of the same year entitled: "A study of the role of the pancreas in the assimilation of nutrients" with the following content: subtitle: The action of the pancreatic extract injected into the blood of an animal with diabetes.

I enclose as evidence a copy of an article from this journal with which I am affiliated.

In this article I have shown that:

I. If an animal with diabetes caused by removal of the pancreas is injected with a pancreatic extract into the jugular vein, we observe:

(a) a reduction and temporary suppression of hyperglycemia, which may be replaced by hypoglycemia and a reduction or even temporary suppression of glucosuria;

b) A significant decrease in blood urea and urea;

b) A marked reduction in ketonemia and ketonuria.

II. The effect of the pancreatic extract on glycemia and glucosuria depends on the time interval after injection, beginning immediately after injection, peaking about 2 hours later and lasting about 12 hours.

The effect also depends on the amount of pancreas used to prepare the extract.

III. If a normal nondiabetic animal is injected with pancreatic extract into a vein, there is a marked reduction in glycemia, blood urea, and urea.

IV. Similar effects, especially affecting diabetic hyperglycemia and glucosuria, are not induced:

a) administration of saline solution;

b) administration of an extract of an organ other than the pancreas;

c) or intraspinal administration of sodium nucleate solution, causing an attack of fever.

Thus, the cure for diabetes had already been discovered, and all that remained was to apply it to man.

My publication had a great effect, especially in North America, and in November 1921 I received congratulatory letters from American scientists,

including Mr. Ernest L. Scott, assistant professor of physiology at Columbia University in New York.

A year and a half later, in December 1922, exactly as it took to reproduce my experiments, Messrs. Banting and Macleod, joined by other Canadian physicians, published the first results of their research:

- *Banting, Best, Collip, Campbell, and Fletcher. Pancreatic Extracts in the Treatment of Diabetes Mellitus. Journal of the Canadian Medical Association, March 1922, p. 141.*
- *Banting, Best, Collip, Macleod and Noble, Effects of pancreatic extract (insulin) on normal rabbits, American Journal of Physiology, September 1922, pp. 162-76.*

In these papers they did nothing but repeat what I have previously said about the reduction of glycemia and glucosuria, urea in blood and urine, ketonemia and ketonuria after intravenous administration. Administration of pancreatic extract to a diabetic animal.

Thus, your Committee made the mistake of giving credit to some people who thought it appropriate to use and appropriate someone else's work.

In demanding justice for me, please, Mr. President, accept my most sincere wishes.

N. C. Paulescu
Doctor of Medicine and Natural Sciences, University of Paris.
Professor of Physiology, Faculty of Medicine in Bucharest

Paulescu's letters arrived in Uppsala when the announcement of the Nobel Prize "For the Discovery of Insulin" was indirectly challenged by both F.G. Banting (who announced that he would share his prize with C.H. Best) and J.J.R. Macleod (who announced that he would share his prize with J. B. Collip). This "strange division of the spoils" already meant a denunciatory vote by the Nobel Committee, which, acting in great haste, on words rather than facts (published data), failed to appreciate the merits of the people, who made the discovery of a cure for diabetes possible. Banting's paranoid delusion, supported by a powerful political lobby tied to the prestige Macleod enjoyed, led to the hasty conclusion that the Nobel Prize should be attributed to them. Although Banting and Macleod and collaborators published only a few small papers on the subject in 1922 [6-9, 13-21], it is difficult to understand why no further attempts were made to verify the papers presented by the Canadian authors, in which they claimed that no one had succeeded in obtaining the anti-diabetic pancreatic principle.

This is why, after objections from the Canadians, the Paulescu letter provided incontrovertible evidence that the antidiabetic treatment had been discovered at least seven months before Banting and Best and that its physiological characteristics had already been perfectly elucidated.

This unpleasant situation was already foreseen by Professor Alfred Petterson, who strongly and not unreasonably objected to the Banting-Macleod Award;

"It is quite clear to me that the basic requirement for a Nobel Prize is to know what participation that person has actually had in the work being awarded...

In the time that I have been involved in awarding the Nobel Prize, the justification for the award has never been based on hearsay from unknown persons, on statements like 'it is beyond question' on things that are considered 'very possible'. In my opinion, it is very necessary that the Assembly stick only to verified facts. Otherwise, the Assembly risks the development of unpleasant discoveries at a later date."

Subsequent developments have shown how right A. Petterson was and how disastrous the consequences of political interference in scientific affairs are.

In response to Paulescu's justified protests, the Nobel Committee did nothing but send him a pamphlet, The 1923 Nobel Prizes, which contained the work of J.A. Sjokvist, in which he quoted from Banting and Best's February 1922 article the names of some predecessors, including Paulescu. Now, reading Paulescu's papers, which accompanied his letter of protest, the serious mistake he had made put him in a quandary. Admitting his mistake might have had unexpected consequences. How could they explain to the King of Sweden, who had awarded Banting and Macleod, that the choice of these two had been completely wrong? The problem was unsolvable because, according to the statutes of the Nobel Foundation, once the prize was awarded, it could not be withdrawn. On the other hand, denying the value of Paulescu's work was obviously impossible. So they preferred to remain silent, hoping that everything would soon be forgotten. In the short term, this attitude was clearly favorable. Nevertheless, challenges to their decision continue even today, 75 years after their decision was made.

Thus, there is a positive side to the story, showing that the truth cannot remain hidden forever and there will always be people who will fight for the truth.

It seems that Paulescu had already begun to question the morality that exists in some scientific circles. This conclusion was confirmed by the lack of response from Banting and Macleod, to whom he had sent excerpts from his work in November 1923. Nevertheless, believing in Justice and Truth, Paulescu did not give up. He sent a detailed memorandum to the Academy of Medicine in Paris, asking that his case be examined in priority for the discovery of insulin.

The evasive response of Professor Charles Achard, general secretary of the French Institute, must have been very painful for N. C. Paulescu. Like Pontius Pilate earlier, Prof. Achard washed his hands of it, not daring to

defend the Truth against lies and deceit, hiding behind the pretext that neither Paulescu's nor the Canadian's articles had been published in the Bulletin of the Medical Academy. This is his response:

"Office of the Secretary General.

Academy of Medicine

16, rue Bonaparte VI Paris,

19-II-1924

My dear colleague,

I have no doubt that much of your research into the role of the pancreas in diabetes has exhausted the earlier demonstration of the Canadian physiologists who discovered insulin.

Admittedly, there is a lot of other work in this case, and Canadian physiologists were only able to obtain an endocrine extract for injection into humans.

On the other hand, your article was not published in the Bulletin of the Medical Academy, and so it is difficult to publish a claim of priority over authors who have also not published anything in that Bulletin. This is why the Academy Board could not be of any use to you.

Please accept, dear colleague, my most heartfelt greetings.

sgd. C. Achard.

To Paulescu, who was very honest and naïve about the political implications of his case, the position outlined above seemed incredible to him. It provoked his indignation:

"Even more surprising is the fact that the Medical Academy in Paris, previously presided over by Lancereaux, refused (through its Council) to accept the Communication of the work, which was nothing less than the result of the discovery of the unforgettable Maestro.

He thus inadvertently rejected the work of the French school in order to accept with applause the American plagiarism."("The Lancereaux-Paulescu Textbook of Medicine,"4th volume, 1930, p. 62).

Another attempt by Paulescu to restore justice was to ask an old friend from his time in Paris, Professor Maurice Arthus of the University of Lausanne, widely known at the time in the "World of Medicine,"to act as an impartial arbiter in cases involving priority in the discovery of insulin. Judging from the reply sent by Arthus to Paulescu, I conclude that he was relieved that he had not received the papers from Macleod to compare them. Thus, he felt that he was not in a position to make a fair judgment.

The following is his response:

"Dear Colleague,

As soon as I received your letter requesting my opinion on the true discoverer of insulin, I wrote to Professor Macleod of Toronto, asking him to send me reprints of articles written by him and his school in this field.

Our colleague sent me a rather voluminous article entitled "Insulin," published in August 1924 in the Journal of Medicine, containing a first physiological part written by him and a second clinical part written by Mr. Campbell. However, I have not received the articles published in 1922 on the other side of the Atlantic; I have no journals in which they appeared, so I do not know of them except from various reports published in medical journals, scientific books, etc.

Thus I have your papers, which you sent me, and a copy of a journal written only in 1924. This evidence, of course, is not sufficient to help me take a firm stand, which may be something like a judgment based on knowledge of all the relevant documents.

Thus, you understand the restraint I must observe, lest I be deemed imprudent.

It is for this reason that I did not answer you earlier. That is why I am unable to give you an answer today.

I am very dissatisfied; I wish I could be in a position to pay you tribute as a proof of my sympathy for you.

Forever your devoted colleague,

Maurice Arthus."

Seventy-two years after these events, I can't help but ask myself why Professor Arthus did not refer to the Canadian papers in the journals in which they were published. I doubt that they were not in Lausanne when Paulescu was able to get them in Bucharest. Nevertheless, I must acknowledge the difficult situation in which Arthus found himself, making a decision in favor of the Romanian Paulescu, which would have been not only against the North Americans, but also against the Nobel Foundation. I don't know who at the time would have had the courage to make such a decision. No doubt Paulescu would have done so if someone in a similar position had asked him to do so.

The last attempt Paulescu would make would be to personally make his point at the 12th International Congress of Physiology, which was to be held in Stockholm in 1926. He sent in a paper which clearly showed that Banting, after a failed attempt with his big idea, finally obtained results similar to those published by Paulescu, but only after he had applied his technique in the preparation of the pancreatic extract. This paper contained, among other things, the following difficult questions:

"Suddenly and contrary to the results of their first attempts, they have resorted to bovine pancreas containing trypsin.

Nevertheless, they avoid explaining how they came to completely change their original procedure and use exactly what was described in my article."

A communication of this kind, with potentially devastating consequences, would have meant a serious compromise of the integrity of

the Nobel Foundation, so it is not surprising that the communiqué was rejected.

The explanation: the president of the committee was none other than Professor J. E. Johansen, who three years earlier had chaired the committee that awarded the Nobel Prize to Canadians for "Discovery of Insulin."

What a misfortune. What a humiliation for Paulescu, who had seen his work trampled on for more than 15 years. How painful it must have been to watch the immorality that reigned in the international scientific community. How could he understand the cowardice shown by those who knew the truth and would not speak up? Thus the enormous bitterness he expressed toward the end of his life in 1928 in Lancereaux-Paulescu's Textbook of Medicine, Vol. IV:

"Thus, while some robbed me, others tried to block my efforts to correct this injustice. This is happening among honest men of science!

I consider it my duty to inform my students of such disgraceful events, so that when they devote themselves to scientific work, they will know what to expect from some unscrupulous colleagues.

I believed that even before all this, I had learned that a scientist could work in complete safety, since I was convinced that published data would dispel any doubt that it could be challenged. Unfortunately, today I am forced to admit that I was completely mistaken in this regard. But I find it impossible to support another vice, even more shameful, which is the theft of someone else's scientific work. It would be a disaster if this dishonest practice were also accepted in Science, which must remain pure and untainted... as the Truth for which Science stands.

I insist, and therefore demand, that an impartial international tribunal be established to investigate scientific falsifications, like the one that exists to investigate literary falsifications.

Paulescu's demand and the high moral tone resonating in it are like a prophetic view, given the number and scope of scientific fraud practiced today, and judging by the alarm raised in scientific circles in recent decades (101, 115, 210). Unfortunately, by pure chance, in 1923 Paulescu had all the losing cards and the Canadians all the winning cards. Some of which they took out of their sleeve. In assessing the restrained attitude of various institutions or individuals toward Paulescu's demand for recognition of his priority in the discovery of insulin, we must consider several subjective factors that, in the context of 1921-1923, were of great importance:

One: The reputation of the Nobel Foundation was one of the best. Thus, the decision it made was deemed correct. The decision to award the Nobel Prize could be considered an unfortunate exception. Since Petterson's reasonable warning was disregarded, this means that external pressure was great.

The second is that few people were aware of the research on the isolation of antidiabetic pancreatic hormone, so it would have been difficult even for the then specialist to appreciate the value of Paulescu's work. The description of the hitherto unknown hypoglycemic, anti-ketogenic, and anti-catabolic effects of the pancreatic extract hindered appreciation and understanding of the discovery made by Paulescu, just as it does today.

Third, cowardice rather than courage characterizes the scientific community when it comes to two camps: one weak and one strong. Even if all the evidence is on the side of the weaker side, very few will want to support it. In the case of the discovery of insulin, one camp was represented by the lonely Paulescu, who also lived far away, while the other, the larger, noisier and more widely known camp was in the right place at the right time. I noticed the same thing in several attempts to publish articles on the subject in major contemporary diabetology journals. The rejections were extremely polite, invariably repeating a well-known theme: indeed, Paulescu discovered insulin before the Canadians did, but what can be done now? Why open freshly healed wounds? Why set precedents in the thorny problem of priority?

Moreover, a distinguished Italian colleague consoled me with the observation that it is this resistance to restoring Truth to the problem that gives us the opportunity to talk more about it. According to him, few Canadians do not know that Paulescu discovered insulin. In my mind I asked: well, if everyone knows it, why not say it openly? This brings us to the eternal problem of the man of science: cowardice.

Finally, it must be said that Paulescu was subjected to severe injustice, not only by Canadians and their supporters, but also by his compatriots. The political and economic crisis of the fourth decade was followed by war and the communist dictatorship (which blacklisted him for his "idealistic" outlook on life). To illustrate his tragic fate, the famous Romanian sculptor Paciurea placed a bust of Christ wearing a crown of thorns at the headboard of his grave, which even today seems to whisper: "Father, forgive them, for they know not what they do. "

Chapter 27.

Toronto vs Bucharest

It is interesting to highlight the positions of the two camps, which simultaneously opposed each other as complementary, from Bucharest and Toronto in 1923.

N.C. Paulescu, after a long series of experiments, carried out according to an irrefutable working protocol and with impressive physiological thinking, came to precise and clear conclusions, which were confirmed by

his experiments, according to which the pancreas secreted a hormonal substance, which he called "pancrein". and which was the cause of "pancreatic diabetes". As a logical extension, this ("Pancrein") was the "key to curing diabetes." For this great discovery, which belonged entirely to him, a heterogeneous and unknown Canadian group was unjustly awarded the 1923 Nobel Prize in Physiology or Medicine.

On the other hand, Banting, a strange individual who had an almost physical aversion to everything that meant research and scientific work as well as academic language and behavior, was obsessed with acquiring a pancreatic extract applicable to humans. Thus he engaged in a mess of scientific work in which he involved Macleod, and through him Best, and then Collip. Macleod managed to bring some order to Banting and Best's early experimental protocols, keeping them headed in a direction that later turned out to be correct. Even during his absence from Toronto in the summer of 1921, he sent the two young researchers important instructions regarding the method of preparing the pancreatic extract as well as modifications to their working protocol. Through this important modification, taken from Paulescu's work by Macleod, the two, who were left to work in Toronto, confirmed what Paulescu had previously convincingly demonstrated: that the pancreas contains a hypoglycemic hormone, which when injected into an animal with diabetes temporarily suppresses clinical and biochemical processes the symptoms of the disease. Macleod, convinced more by Paulescu's data than by Banting and Best's, rightly felt the exceptional importance of this discovery. He knew that the practical application of this discovery was the purely technical problem of purifying the pancreatic extract, which in the 1921 version was not suitable for administration to humans. For this reason, he added an experienced biochemist, Collip, to the team.

In fact, the mad race against time to obtain a purified pancreatic extract was initiated by Macleod, who, knowing Paulescu's work, realized that the only chance to take credit for the discovery was to use it to treat diabetes. Banting also understood the importance of this application to people, as did Collip later. Best Innocent found himself in the middle and was completely disoriented, feeling that something important was going on around him, himself not understanding what. The battle in Toronto's Crabgrass was heating up. Each of them was rushing his own way to be the first to arrive at his final destination. "...We are rushing the experiments as fast as we can," Macleod wrote to Jocelyn on November 21, 1921. Meanwhile, Collip became interested in the race to purify the pancreatic extract. Banting asked Macleod to hurry Collip's arrival. Best was against it, but Banting convinced him as they all came to the following conclusion:

"...an urgent need for our antidiabetic material for clinical use." [Best, 1957: Osler Oratium, July 12, 1957].

J. B. Collip joined the team in mid-December 1921 and, following Macleod's suggestions (taken from Paulescu's work), began preparing an extract from the bovine pancreas. The same source was used by Banting and Best in the second half of the summer of 1921. Apparently Macleod did not disclose the source of his inspiration. He presented it as his own contribution to the working protocol, which underwent numerous indiscriminate modifications. Interestingly, all of their original procedures would be reversed, and the Paulescu protocol would gradually be adopted.

While J.B. Collip was secretly purifying the pancreatic extract, F.G. Banting and C.H. Best also secretly injected former Banting classmate Joe Gilchrist on December 20 with their own toxic pancreatic extract, apparently without any positive effect.

Collip also surreptitiously demonstrated the antiketogenic effect of the pancreatic extract, perhaps also on Macleod's suggestion. Bliss (p. 103), knowing that this effect had been very clearly demonstrated by Paulescu a year earlier, would say:

"Collip's experiments were the first measured demonstration in Toronto that the extract could abolish ketosis."

Why was this admired statement not used by Bliss to clearly demonstrate this effect of Paulescu experimentally?

A few days later, Collip "discovered" another effect described by Paulescu that Banting and Best had failed to notice: the effect of pancreatic extract on liver glycogen. The presence of a high concentration (25.6%) of glycogen in the liver of an animal receiving a glucose diet and receiving pancreatic extract would be regarded by Bliss (p. 103) as a sensational discovery made by Collip:

"This result exceeded all expectations-a crystal-clear demonstration that the extract allows the liver of the diabetic animal to form glycogen."

Bliss did not comment on the fact that Paulescu described this effect even more clearly in the second volume of the Textbook of Medical Physiology, published in 1920. confirmed in late 1921 and early 1922 the effects of the pancreatic extract that Banting and Best had hitherto failed to notice. Since these data had been communicated by Collip only to Macleod, Banting and Best, who were surprised by such an early but impressive result, became more and more suspicious. This suspicion was exacerbated after a presentation made at a meeting of the New Haven Physiological Society on December 30, 1921, when Macleod recounted many of Collip's observations unknown to Banting and Best. At this reunion, Banting presented "confusingly" the data from the summer, and Macleod was obliged to save the discussion and did it so "beautifully." Banting felt humiliated. J.J.R. Macleod, aware of Paulescu's work, made a convincing case for the presence of an antidiabetic hormone in the pancreas, a conclusion not sufficiently supported by Banting's data.

An excellent opportunity for the Canadian group arose from the presence at this meeting of the most prominent diabetologists of the day, such as Allen, Joslin, Scott, Carlson, and, perhaps most important, George Close, director of research at Lilly, who called That same evening Macleod made a phone call offering him all the logistical support he would need to introduce the antidiabetic hormone into clinical practice. Because Macleod was cautious about quickly transferring this research to diabetes treatment, Close used Banting's paranoid ambition with great skill, helping him achieve the position of "insulin man," "pioneer," "pioneer Canadian genius." In this way, Close achieved both appeasement of Banting's immeasurable ambitions and satisfaction of Lilly's interests.

No matter how critical we may be of the Canadians' appropriation of the discovery of insulin, it must be recognized that putting the discovery of insulin into practice, i.e., the hard work of putting pure science into practice, was a true Canadian masterpiece. The 1923 Nobel Prize in Medicine was the strongest stimulus for the further development of diabetology and for the development of medical research in Canada in general.

Once again, Romania lost one of its many chances to assert itself on the international stage, and its only fault was its geographical position. Situated at the junction of the spheres of influence of the three great powers, it has survived all the disasters caused by the ebb and flow of these powers. Hitherto, History had been against Romania. Its only true ally has been Time.

Moreover, these remarkable men, such as Ion Pavel, Ian Murray, Stefan Milcu, Henry Lestradet, Rudolf Koretz, Jasbir S. Bajaj, Eric Martin, Constantin Barth, Constantin Angelescu and others who would follow their path. This is the path of Truth and Virtue.

PART SIXTH
REVERSE JUSTICE FOR PAULESCU

Thus we have a distinguished endocrinologist, a Paris-educated university professor with an international reputation whose meticulous work is ignored, while a part-time medical student and young demonstrator of anatomy and physiology (Banting had medical qualifications for only six years, most of which were spent in civil and military surgery) receives recognition after ignoring and distorting excellent research sent to him long before their own publication."
Dr. Bernard Knight, World Medicine, August 1982.

Grata superveniet quae non sperabitur hora
An unexpected day of happiness will come.
(Horace, Epistulae)

Nondum omnium dierum solem occidisse
The sunset of all days has not yet come.
(Livius, Ab Urbe Condita)

Chapter 28.

The process of recognizing Paulescu's priority in the discovery of insulin began in Scotland

The philosopher Gabriel Marcel, shortly before his death, gave his opinion on a concept he called "retrospective justice," the usefulness of which has been refuted by some.

"Without the hope that history can correct some of the injustices done in the past, one of the reasons for its existence would disappear."

Shortly after his passage into eternity, in July 1931, Paulescu was consigned to oblivion because of the animosity that was to follow him into the beyond.

In 1968, Jan Murray (1899-1974) experienced an inspiration that prompted him to take up the battle for the next 7 years, until his death, which had no obvious meaning or immediate motive for him. It was he who pulled Paulescu out of the oblivion into which he had been unjustly doomed. The recollection of his actions, as presented by Prof. I. Pavel [205] in his monograph, is instructive and comforting. It would seem that no injustice should go unpunished, even if it was committed in the name of an ideal that is considered noble, but is in fact committed only for worldly reasons. Intentionally awarding a Nobel Prize for work done by others who ignore all sense of ethics and morality is an intolerable sacrilege. It is the duty of the scientist Ian Murray, wherever he is and at all times, to fight vigorously for the restoration of truth, which can be demonstrated through irrefutable evidence. This is what Ian Murray has done for Paulescu.

Ian Murray, a Scottish diabetologist and historian from Bloorish, Strathblaine, in attempting to write a history of insulin discovery on the 50th anniversary of this exceptional medical event, discovered to his surprise that before Banting and Best, to whom this feat was attributed, a previously unknown scientist had published at least three papers that demonstrated with certainty the presence in pancreatic extract of an antidiabetic hormone he called „pancrein”. The author's name was N. C. Paulescu, and the papers he read were published on July 23, 1931, in Compte Rendu des Séantes de la Société de Biologie (Paris) and probably in Archives Internationales de Physiologie on August 31, 1921. It was mentioned under his name that he was professor of physiology in the Faculty of Medicine at the University of Bucharest.

Jan Murray would probably have assumed that in the country where insulin was discovered, Paulescu must be a respected and well-known figure. With this thought in mind, he sent a letter in October 1968 to "Professor of Physiology, Faculty of Medicine, Bucharest. Could it be that Prof. Grigore

Benetato (1905-1972) did not receive this letter or feared the political consequences of the correspondence in favor of the then "undesirable" Paulescu? Who knows? What I do know today is that Professor Benetato, who was at the same time an interesting medical personality, missed an excellent chance to make a greater contribution to Romanian physiology.

The lack of success marked by the first letter did not stop Murray, who continued his "mission" to track down Paulescu at all costs. It so happened that Prof. J.G.L. Jackson, who had long been secretary of the British Diabetes Society and then became secretary of the European Society for the Study of Diabetes (EASD), suggested that he contacted Prof. I. Pavel (1897-1992), the only diabetologist known at the time in the West.

On November 17, 1968, Ian Murray sent Prof. Pavel the following letter:

Bluerisk, Strathblaine.

Glasgow

November 17, 1968.

Dear Professor Pavel,

At the suggestion of Mr. J.G.L. Jackson, Secretary General of the British Diabetes Association, I am writing to you in the hope that you will be kind enough to assist me in obtaining some information concerning the early days of insulin research. Let me introduce myself as someone who has always been interested in diabetes even before the introduction of insulin. I am a founding member of the International Diabetes Federation and served on the executive board of the British Diabetes Association for many years.

Some time ago I read with great interest an article published in 1921 by Professor N. C. Paulescu of Bucharest. It seems to me that he had isolated insulin even before Banting began his research, and that if any pharmaceutical firm had taken advantage of his discovery, as Eli Lilly did after Banting and Best's experiments, the work of Canadian workers would have been unnecessary. Nevertheless, Paulescu is now virtually unrecognized. I would like to do everything in my power to correct this omission, if the opinion I have expressed is justified. I intend to write a brief history of insulin, and I would greatly appreciate it if you would be so kind as to give me some details about Professor Paulescu and his work. I would particularly like to know if his extract, so effective in dogs, was ever used in human diabetes.

Has there been any further work since the publication of his article in 1921?! would also welcome a brief biographical account of Paulescu.

I hope you share my view that Paulescu's work deserves wider recognition, but I would very much like to hear your opinion on this as well.

Trusting my request will not cause undue inconvenience, and I thank you in anticipation of your favorable response,

Yours sincerely,
Ian Murray.
P.S. I failed to mention that early last month I wrote to "a professor of physiology at the Faculty of Medicine in Bucharest"on the subject, but received no reply. Perhaps there is a language difficulty; I regret that I cannot write otherwise than in English.

Professor Pavel was a student of the great clinician and physiologist Paulescu (1869-1931) sometime between 1916 and 1917, probably at a time when he was doing his research on endocrine secretion of the pancreas. The letters seem to have coincided with Professor Pavel's intention at the time to reopen the discussion about Paulescu's priority in the discovery of insulin. Although both foreigners and Romanians turned their backs on Paulescu, it took no more than a few days for Prof. Pavel to respond to the message that came from the other side. Europe. Paulescu's nephew and lecturer in his department, Dr. Constantin Angelescu, has faithfully preserved all the works of the great scientist, and he remembers Paul's request for access to some of the publications made by Paulescu in 1921, especially those he published in the " Presse Médicale" of March 1924 under the title "Treatment of Diabetes." Paulescu referred to a letter he received from E. L. Scott in November 1921, in which the American scientist congratulated him on the remarkable results he had just achieved. Judging from the written reports of Dr. Trifu [235] (he was a close collaborator of Paulescu), Ernst L. Scott proposed a joint venture to produce an anti-diabetic pancreatic extract in the United States. Although Paulescu did not confirm this proposal, we have no reason to doubt Dr. S. Trifu. As he said, Paulescu would have wanted his discovery (which he patented in April 1922) to be made in Romania and in no other country. Had the Canadian group not been so quick, Paulescu would undoubtedly have succeeded in purifying his extract and making it applicable to man.

Here is what Professor I. Pavel's letter to Ian Murray of November 30, 1968 sounds like:

"Dear and highly respected colleague,

I enclose three excerpts from Paulescu's papers, especially those of 1921, which unquestionably testify to his priority in the discovery of insulin, which he would call pancrein. One need only read the conclusions of this memorial to be convinced. I regret that this priority has been overlooked by those who award the Nobel Prize themselves, usually well informed and, whenever possible, dividing the prize between two scientists who may have worked very far apart.

Apparently he continued his work, and I was able to find two other articles from which, among other things, were the results of his laboratory

tests to isolate the active ingredient of his extract to make it available for clinical medicine.

I also quote two paragraphs from a book by Scottish scientist M. Charpy-Schaffer: Endocrine Organs, 2nd ed. (1926). The first paragraph presents a history of the internal secretion of the pancreas, which clearly shows the impeccable method used by Paulescu in his experimental research, underlying his priority in the discovery of insulin.

I send you the second paragraph to emphasize Paulescu's qualities as a great physiologist. This refers to pituitary extirpation, which was a great discovery for physiology and endocrinology as well as for neurosurgery.

Finally, I have added a photograph of this outstanding scientist, who died at the age of 60 in 1931.

I congratulate you on your ongoing work on the history of insulin discovery, and accept, dear and esteemed colleague, my highest wishes.

I. Pavel."

On December 10, 1968, probably the day I received this letter (what a great impression the documents would have made!), Ian Murray responded to I. Pavel with the following letter

Bluerisk, Strathblain.

Glasgow, December 10, 1968.

Dear Professor Pavel,

Thank you very much for your letter and for reprinting the Paulescu articles. The information you gave me is of great interest and I am deeply indebted to you for all the efforts you have made for me. Thank you also for the photograph, which I greatly appreciate.

Although I was aware of Paulescu's work with pancreatic extracts, I was not aware of the great prominence he achieved through his experimental work on the pituitary gland, which I now find Harvey Cushing called "by far the most important contribution to the subject."for calling my attention to this early research.

The fact that Paulescu was not universally recognized as the "discoverer" of insulin can be explained by the unfortunate German occupation of your city in 1916. Had it not been for this, his work on pancrein would have been published earlier and would apparently have been known to J.J.R. Macleod when Banting approached him to ask for the premises to begin the work for which he became so famous. What is particularly noteworthy, however, is that E.L. Scott, who himself was close to obtaining an effective pancreatic extract in 1912, wrote to Paulescu in November 1921 acknowledging the latter's achievement.

About one point I am somewhat puzzled. In earlier experiments it appeared that 25 cc of blood was required to determine blood sugar, and even in 1923 the amount of blood taken for this purpose was 10 ml. I am surprised that the micromethod had not yet been introduced by that time. In

this country, the McLean method was introduced in 1914, by which only 0.2 cc of blood was needed, was in general use. This was the method I personally used in the early 1920s, although other micromethods were available. I wonder if such methods were not available to Paulescu, perhaps because of the failure of international scientific communication as a result of the war. I would be very interested if you could tell me if micromethods were not introduced in your country until after Paulescu had completed his work.

I want to thank you again for your tremendous help to me for your kindness in taking so much trouble. I apologize for writing in English, for although I can read French, I cannot afford to write in that language.

Yours sincerely,

Ian Murray.

P.S. I would like to keep the prints for a short time, but will return them to you after I have studied them in detail.

Eight months later, on August 28, 1969, Jan Murray sent an excerpt from his work “In search of insulin”, published in the journal “Scot. Med. J. ". 1969; 14: 286, Professor I. Pavel. He also informed him of the advanced article that will appear in the British Medical Journal (September 13, 1969) under the name "Insulin: the merit of his discharge." This is how his third letter sounds:

Bluerisk, Stratblen

Glasgow

August 28, 1969

Dear Professor Pavel,

I am happy to attach the reprint of my article, for which you very kindly provided me with so much valuable information. I regret a delay for which I am not responsible. The number of the Scottish medical magazine in which he appeared was published only this week. I have to apologize for quite numerous typos, but I tried to fix them.

I wrote a letter to the editor British Medical Journal, in which I pointed out that Paugraco managed to isolate the antidiabetic hormone earlier than the Banting and Best. I hope that my letter will appear in the journal within the coming week or two. Do you get a British medical magazine in Bucharest?

I thank you again for all your court help,

Yours sincerely,

Jan Murray

P.S. I sent a photo of Paulescu along with my article, but with regret I found that it was not turned on. I copied the photo and, accordingly, the present is the present to you the original. ”

Before prof. Pavel was able to answer September 25, 1969, Jan Murray sent a fourth letter to Bucharest, which said the following:

Bluerisk, Stratblen

Glasgow

September 25, 1969

Dear Professor Pavel,

I hope that you received a reprint of my article “Search for Insulin” in the “Scottish Medical Journal”, which I recently sent to you. I have to apologize for a very stupid and careless mistake on my part. I mentioned Pancreatin instead of Pancreatic. However, I hope that you will agree that I gave a fair idea of the work of Paulescu.

You may not get British Medical Journal. Therefore, I am attaching a page from this magazine containing a letter that I wrote to the editor and which, perhaps, can be of interest, although I was again stupidly mistaken in the word “pancreine”.

Yours sincerely,

Jan Murray. "

October 10, 1969 prof. Pavel sent the following answer:

"Dear Mr. Murray,

Returning from vacation, I found your letter and two articles: “Search for insulin” and “Letter to the editor”.

How can I express my joy and satisfaction from the fact that the great explorer Paulescu and his modest scientific works are returned to their place, although this happens 37 years after his death!

The fact that Banting and Best knew about the work of Paulescu is intriguing. In his first article, published in the "Journal of Laboratory and Clinical Medicine", February 1922; about. VII, No.. 5 They quoted Paulescu, but did it erroneously. Here is the considered paragraph:

“Recently, Paulescu demonstrated the reducing effect of the general gland extract to glucose, urea and acetone in the blood and urine of animals suffering from diabetes as a result of pancreatectomy. He showed that injections in the peripheral veins do not act, and his experiments show that the second injection gives a less pronounced effect than the first. ”

I wrote Best to ask if it was a typo or translation error. I hope, finally, to discover the true reason for the “ignoring” of the true version and the true meaning of its experiments, as well as the cause of ignorance manifested by the Nobel Commission.

I think it would be useful to send an excerpt from your article to Dr. Arthur Coletta, an honorary professor of medicine of the medical school of the North-Western University and the consultant of the Memorial Hospital Passant, Chicago, Illinois. He touched on this problem in the article: “Fifty years of diabetes in the future” (“Diabetes”, 1968, v. 17, No. 10: p. 599-610) and, of course, would be glad to find out the truth about the discovery of diabetes. internal secretion of the pancreas. It would be nice to do the same for Dr. Witte, the secretary of the International Federation of Diabetes,

who never heard about Paupa, before his decision to celebrate the fiftieth anniversary of the opening of insulin in 1921 (Banting and Best published their article in 1922) by releasing postage stamps. with sketches of outstanding scientists awarded the Nobel Prize. Recently (September 19, 1969), probably after he heard about your article, Mr. Witte wrote to me to report among others:

"As for the work of Paulescu, I would be very grateful if the Romanian delegate at a meeting of the General Council, which will be held in Buenos Aires at the VII Congress of the International Diabetic Federation, would raise this problem, after which the General Council will begin the meeting. ."

I will raise this issue in Buenos Aires. I intend to find some scientists who are ready to support our point of view, namely: the Nobel Prize cannot cover "oblivion", whether it is unintentional or erroneous. The International Tribunal is able to correct history without detracting the honor of its criminals. Therefore, this means that if it is impossible to condemn the Nobel jury for ignoring the discoverer, then the same can be done with those who will pass by the works of the true discoverer in 50 years. We must understand that we are not talking about pushing those who were awarded the Nobel Prize, Paulescu himself would not have strove for this, but only to put the one who indicated the path next to them, if not ahead of them . Both of your articles have shown how to administer justice, even when a shadow of oblivion lies on the discoverer. The dedication of your actions gives them particular value, and I will be deeply touched when I think about them. I am finishing this letter, asking you to accept my warm greetings.

Your I. Pavel "

Meanwhile, Professor I. Pavel sent a letter to the physiologist Charles Best on October 8, 1969, the only surviving member of the Toronto group, who worked in 1921-1922, with a request to explain the incorrect quoting of the Paulescu in their work in 1922 [8]. He will answer on October 15, 1969 by the following letter:

Toronto University
Institute of Charles H. Best
The Banting and Best
Department of Medical Research
Toronto
Prof. I. Pavel,
October 15, 1969
Professor of the clinic of nutrition and dietary diseases,
Cantakuzino hospital,
6, intra -district I.L. Karajale, S. 2
Bucharest 13, Romania

Dear Dr. Pavel,

Answering your question, on October 8, I am very pleased to know that you plan to celebrate the 50th anniversary of the publication by Professor Paulescu of his articles on the secretion of the pancreas. I am very sorry that in our translation of the article by Professor Paulescu an error was made. I can't remember after this segment of the time what happened. Since it was almost fifty years ago, I do not remember whether we rely on our poor French or made a translation to us. In any case, I would like to declare how I am sorry about this annoying mistake, and I believe that your efforts to honor Professor Paulescu will be rewarded with great success.

Best wishes and respect

Yours sincerely,

Charles H. Best.

Prof. Pavel noted that in this letter the Best "did not give any explanation" of the event that occurred about 50 years ago. In a letter sent to Professor Pavel on November 11, 1969, Jan Murray appreciates the answer of the Best:

"... it is satisfactory that he admitted that they were so wrong in their links to work Paulescu. The explanation of their mistake seems to me somewhat naive. "

In another letter to prof. Pavel from Lutabler, the latter expressed bewilderment that Best could forget such an important fact that was closely connected with the hot events of 1921.

Indeed, in 1923, Paulescu sent his work to Banting and Macleod, looking for explanations about the erroneous quoting of his work. It is impossible to think that Best was not familiar with the works of Paulescu, which, I am sure, were discussed in detail even then. This is the only explanation for the fact that Paulescu was no longer quoted in any of their later publications. Their mistake of 1922 will no longer be repeated, but it will remain a "important part" in the opening of insulin. Its importance increased due to the fact that they missed, this time intentionally, the work of Paulescu. Excluding the Paulescu from among the "insulin disciplressers" who followed the elimination by blackmail and terror of both the collip and Macleud, Banting and the Best remain "the heirs of insulin discoveries". Banting died in a plane crash in 1941 after he used excessive honors that were accepted indecent, if we take into account the true circumstances associated with the discovery of insulin. Under the mask of a modest researcher, selflessly devoted to humanity, a very fierce person was hidden, capable of appropriating the merits belonging to Collip and Macleod after he forced them to abandon everything to avoid the "crab basket" of Toronto. Macleod died in 1935, and Collip - in 1965, both of them were suspiciously silent whenever the issue of opening insulin was raised to discuss. For them, the discovery of insulin meant several months of intensive studies, which

were followed by several years of moral suffering, from which, breaking through, they preferred to stay as far as possible from Toronto.

After the death of Collip in 1965, Ch. H. Best. He was appointed head of the Department of Physiology of the University of Toronto and will write a textbook of physiology ("physiological foundations of medical practice"), the first edition of which appeared in 1936. The sixth edition, published in 1955, was also translated into Romanian. Here's what he wrote (below our English translation from the Romanian text available here) on page 622 in the chapter:

"Antidiabetic hormone insulin."

"The name insulin was proposed by Meyer in 1909 for the hypothetical internal secretion of the pancreas, and its search was stimulated by the observation made in 1899 by Minging and Minkowsky. While other researchers, among whom we mention Hedon, Zulzer and Scott, received promising results in some cases thanks to insulin, bows and Best, working in the laboratory of Macleod (1922), were the first to receive an extract containing antidiabetic hormone In the form, obviously reduced all the symptoms of diabetes in dogs with complete depancreatization. "

There is nothing about Paulescu. There is nothing about the Collip. Macleod was just the head of the laboratory where insulin was opened. What is even sadder, the Romanian translators did not mention the lining of Paulescu. Here he correctly mentions 1922, since this year his work with a Banting was published, but insulin unanimously recognizes the discovery in 1921. This year, only N.C. Paulescu published his convincing work on the antidiabetic pancreatic extract.

It is interesting to note that, in addition to the letter sent by prof. Pavel in 1968, Best no longer mentioned Paulescu in the hope that he would remain in oblivion, which was doomed for more than half a century. Letter sent by prof. Pavel, was a formal gesture, which will be interpreted by those who will subsequently judge the events of 1921.

Let us now return to the correspondence between Murray and Pavel (published by the latter in 1986 [204]), which deserves careful reading by any researcher of this topic. Establishment of the "order of events and justice" that existed in the history of diabetes:

April 4, 1970: "I am also afraid that some editors may not dare to accept my article, because I am sure that it will cause discontent in Canada. My old friend, an honorary professor of children's health in Glasgow, graduated from the medical faculty in Toronto in the same year as Banting, and he already expressed hostility to my views on Banting and Best. I tried not to be offensive, and you might think that I was too muffled, but I know that any criticism of the Toronto workers will be regarded in certain circles almost like sacrilege. "

May 26, 1970: Murray, referring to his article sent for publication, which was postponed for a long time, says:

"I know that the British Diabetic Association is preparing to celebrate the anniversary of insulin next year and invited Best to be present. It is possible that the fear of offending this guest could be a factor that influenced the deviation of my article BMJ. "

Finally, in another letter dated February 10, 1972, Murray explains why Dr. Young, temporary president of the International Diabetic Federation, in response to Pavel's request for an investigation into the circumstances of the opening of insulin could not be impartial:

"As for your comment that Yang is more likely a supporter of Best, I do not think that he should be taken seriously. Young worked with Best in Toronto and is his friend. "

In this situation, how could Yang be impartial? Paulescu died in 1931, and Romania was too distant a communist country so that Pavel's voice could be heard with sufficient clarity. The best, on the other hand, was at the peak of his glory and was a sacred cow, the peace of which could not be broken. In addition, the North American and European institutions, which agreed with titles and honors assigned to Banting and Best, would be in a delicate position. Thus, despite the statements of many scientists in support of Paulescu [5, 11, 24, 57, 58, 60, 61, 68-70, 74, 80, 81-84, 111, 126, 130, 133-138, 195- 207, 209, 212, 216, 217, 222-225, 229, 23-236], as well as the recognition of the Nobel Fund that "Paulescu deserved the receipt of the Nobel Prize," prof. Attempts to achieve a clear and unequivocal recognition by international diabetic organizations merit of Paulescu in the opening of insulin for a long time remained unsuccessful.

Chapter 29.

The efforts made by prof. I. Pavel

We can say that the letter of Jan Murray caught Professor Pavel on the verge of entering a difficult battle for the restoration of Paulescu. In addition to the information provided by Jan Murray, prof. Pavel will publish two monographs [204, 205] and numerous articles [196-204] in addition to the protests that he made in the Nobel Committee and the International Diabetic Federation, directed against the recognition of the priority of Paulescu in the epic discovery of insulin.

This is how he summarizes in the preface to the book by Angelescu [2], which became the result of 15 years of work on scientific merits by Paulescu:

"The investigation that we conducted almost 15 years, analyzing the work, as well as the circumstances that prevented him from being crowned with higher medical difference. The clarity and validity of the Romanian priority in the opening of insulin led us to the disclosure of certain views and facts with which, as we believe, we will never encounter again. We present a series of letters to the reader, which, in connection with the case of Paulescu, give us an occasion to reflect on what is known as morality in science. "

A letter addressed to Daniel Foster, editor of the Diabet magazine of the American Association of Diabetologists.

October 10, 1979

Dear editor,

At the end of 1970, after a painstaking study of the priority of the discovery of insulin, I came to the conclusion that Professor N.C. Paulescu from Bucharest was the true discoverer of this hormone.

To come to this conclusion, I took into account several facts:

1. The date of the appearance of articles by the pauprack for more than 8 months is ahead of the date of the appearance of the articles of Banting and Best.

2. The fact that the work of the Romanian author was much richer than the work of Banting and the Best, including, in particular, in addition to the effects of extract on glycosuria, its effect on urea in the blood and urine, as well as acetonymia and acetonuria. .

3. The fact that Banting and Best knew about the work of Paulescu and incorrectly quoted them to compromise. Since then, numerous confirmations of priority to Paulescu have followed. We will not quote more than two authors, both of whom are members of the International Diabetic Fund, Professor Rolf Luft, the current president, and Professor Eric Martin, former vice president.

With some anger, I recently read the statement by the doctor of the doctor in the Necrologist of the Best ... "The discovery of insulin by vels and beast", published in Appendix No. 10. 1 of the magazine Diabetes, 1979, is amazing!

On the other hand, in the program of the 30th annual conference held by the American Diabetic Association published in the journal Diabetes on June 10-12, 1979, I again find the announcement of the Lecture of Banting Memory. I ask if this "lecture" could continue in this form after what has been written over the past 11 years about the opening of insulin. Here we find that everything that is attributed to Banting was, speaking euphemistically, nothing more than a mistake.

In any case, I feel that today it means an intentional continuation of the error. I believe that the "lecture in memory of the Banting" should be deleted and replaced, if not a "lecture in memory of Paulescu," then "a lecture in memory of insulin".

In this regard, I am enclosing a copy of the letter to the right of 1970, which states that the Committee of the American Diabetic Association plans to celebrate in 1972 the fiftieth anniversary of the use of insulin in patients with diabetes."We are talking about the discovery of insulin, the anniversary of which falls in 1971, and about its clinical use, which took place in 1922 with an extract, purified Collip, and in no case with a Banting and Best, as the last two convinced of us. They made it clear to me that, without a doubt, this was done in order not to shock the Best (although he was in the letter addressed to me, he recognized the gross error in quoting the work of Paulescu in their article). Thus, I am surprised to see today, after the death of the Best that Paulescu continues to ignore Diabetes magazine and annual congresses conducted by the American Diabetic Association.

I would be happy to find out that you tried to finally correct the Paulescu position in your important magazine and through it his position in the American Diabetic Association and in the American scientific world.

I am sending you separately a copy of my book "Priority N.C. Paulescu in the opening of insulin", which appeared in 1976 to enlighten you, if necessary, in the dubious case of Banting and Best. This is a collection of documents with a very small number of comments.

Sincerely, I. Pavel "

Daniel Foster's answer:

"Texas University

Center for Medical Sciences,

Dallas Southwest Medical School

October 26, 1979

Dear Professor Pavel,

I wrote you a short note last week after receiving your book. Unfortunately, your letter came only yesterday. It would be completely unrealistic to think that the American Diabetic Association will change the name of the lecture of the Banting Memorial. However, I sent your letter to Dr. Ronald Arch, the President of the American Diabetic Association, to receive comments. It is possible that the American Diabetic Association will want to publish your letter with an answer from someone related to Canadians. We will consider this issue. Our problem is complicated by the fact that Diabetes does not publish either reviews of books (in which your book could be discussed), nor editorial articles. On the other hand, if the interpretations that you give to the events (set forth in your book and in your letter to me) will be considered the right neutral observers, then we could make a special exception by publishing your letter or any subsequent correspondence on this occasion. The purpose of this letter is to show you my first steps in the study of the issue.

I also touch to say that in science there are hundreds of cases when the researcher was not given the proper value. These include both trivial issues

and very big questions. The evaluation process is imperfect and, as a result, sometimes unfair. I do not think that you can go back and correct all these injustices, even if it is generally recognized that there was injustice. I think you will agree that the audit of scientific history is no less difficult (and potentially dangerous) than the revision of secular history.

I would like to thank you for writing and expressing your concern. I will contact you later as soon as I find out the position of the American Diabetic Association.

Sorry to write in English. However, I do not speak either your native language or in French. (Your letter was translated by a person who is fluent in French).

Sincerely, SRD. Daniel V. Foster "

In June, that is, nine months after the investigation and search conducted by the editor, I received the next letter with a statement not signed by Canadian. These documents confirmed the impression that I already began to develop, which is based on the issue of priority - which often arises in the problem of scientific priority regarding the American public, rich in undeniable discoveries, is the issue of education.

Here is a letter:

"Diabetes"

(Journal of the American Diabetic Association)

Texas University

Center for Medical Sciences, Dallas

June 24, 1980

Dear Dr. Pavel

As I promised in my last letter to you, the Paulescu case was discussed in detail at the annual meeting of Diabetes magazine, which was held during the meetings of the American Diabetic Association in Washington, the District of Colombia. During this meeting, we looked at the whole correspondence between us, and we had a copy of your book to study. After an extensive discussion, the editorial board voted in the voting majority of votes in order not to publish correspondence or take an official position regarding the priority of the opening of insulin. The reasons for this decision are twofold. Firstly, the Diabetes policy does not include the publication of letters to the editor, regardless of whether these letters relate to the published materials in the journal or other issues. Secondly, in response to your request, the editors entrusted the review of your book by Dr. Henry Dolger from New York, a historian who is familiar with these events. A copy of Dr. Dolger is attached to us. The editorial committee was impressed by two things. Firstly, we were convinced that banting and Best did not pay tribute to Dr. Paulescu. We believe that this is extremely unsuccessful. However, as indicated in the letter of Dr. Dolger, many other researchers have also been overlooked from 1905. It seemed to us to indicate Dr. Paulescu as the

discoverer of insulin, since so many other researchers also determined the hypoglycemic principle from the pancreas. I know that this decision will be extremely disappointing for you, and I am sorry about the need to inform about it. I hope that some comfort will be that a number of people have seriously and carefully studied the issue before making a decision.

In addition, we gave a copy of your book to Dr. Jay Skyler, the editor of our related magazine, which is called Diabetes Care. Diabetes Care publishes books on books, and Dr. Skyler intends to publish a review of your book in the journal. This mechanism would attract the attention of those who are not familiar with this story, to the existence of disagreements and a very large contribution of Dr. Paulescu. I hope that this will at least partially fulfill the goal, which you have given so much time and time.

Warmest regards
Daniel Foster
December 16, 1979.

Dolger's statement in response to Pavel's protests:

Dr. Pavel is right in the fact that the Banting and the Best could not properly and accurately indicate Professor Paulescu. In fact, Dr. Best later recognized a mistake caused by the wrong translation from French.

Nevertheless, by establishing the priority of the opening of insulin, it should be noted that George Zuelzer in 1908 made the pancreatic extract, which, during injections, facilitated the course of diabetes not only in dogs with remote pancreas, but also in living patients with diabetes! This material was manufactured and patented by Scharing, but did not go on sale due to severe local reactions at the injection site or “toxic reactions” after intravenous administration. Please note that the material of Dr. Paulescu was used on animals only 13 years after the clinical trials of Zuelzer.

In addition, in 1912, E.L. Scott and independently in the same year by Nawilton and Starling. Similar extracts were prepared in 1913 by J. R. Murlin and in 1915 L.S. Kleiner.

A funny episode in all this hype is the story of Dr. Gley, who had the same success in dogs with a remote pancreas, but, fearing criticism from his Parisian scientific colleagues, sent his publication in the form of a secret letter (Lettre de Cachet) to Count Rendus des Seances De la Societe de Biologie et des ses filiales, which revealed its maintenance to the public at the request of the authors in 1922 after the announcement of the opening of Banting and the Best.

The great historian Henry Zigerist condemned "a very popular hunt for the fathers of all sectors of medicine as stupid." Prof. Pavel could well listen to this wise judgment and put an end to a dispute.

The answer to the letter and to the application that followed him was the subject of the next letter:

September 20, 1980

Dear Mr. Foster,

I received the promised letter as a result of the efforts that you made in relation to the priority of Paulescu. I cordially thank you for the efforts that you put during this year. Analysis of the book in the journal "Care" will enable diabetologists to get acquainted with the works of Paulescu for the first time. I believe that you are the first to promote Paulescu in your country. I thank you again. I believe that you yourself have realized the false position occupied by Dolger, and I also believe that I should once again emphasize the false position in which the American Diabetic Association found itself, continuing my annual "lecture in memory of the Banting". .

The decision and the Dolger's Council cannot satisfy Romania, as this is a problem. A very small country is proud that it can contribute to the development of science! Unfortunately, in the case of Paulescu, we found that some American doctors have a curious look at scientific honesty. The case of the historian Zigerist and the case of Dr. M.Kh. Drugs belong to this category.

As for the letter of Mr. Dolger, I must add the following explanations:

1. We must distinguish between predecessors and discoverers. The discovery involves experimental reproduction of the phenomenon and its correct interpretation. Is it so in the case of Zuelzer? His experimental base was unconvincing, and his conclusions were the result of fantasy! Diabetes was, in his opinion, a consequence of adrenaline hypersecretion, which the pancreatic extract would aggravate! Observations on animals and a person is difficult to clarify: there is no analysis of glycemia, and in some cases there is no observation of glucosuria. The exact prescribed treatment and diet (calories and composition), which may vary from moment to moment, glycosuria and, indirectly, the patient's condition, are not noted. In addition, an A furunculous *section on the neck, found in one of the observations, is certainly the cause of improvement.*

Undoubtedly, for this reason, in the next 10 or 20 years, this author could not convince a single large German diabetologist of that era, and therefore he was always ignored.

2. E.L. Scott conducted experiments with the exact goal of neutralizing the proteolytic effect of the pancreatic enzyme according to the antidiabetic principle. Alcohol extract did not have a hypoglycemic effect. On the other hand, if this extract was treated with acidified water and introduced dogs with depancreatical pathology, then a fall of glucose levels was observed. The interpretation of the results was erroneous: he attributed this to the attack of hyperthermia and refused to work, assuming that extracts from other organs can give the same hypoglycemic effect.

3. These authors, like others, are prototypes of insulin predecessors.

None other than Paulescu in 1921, as well as bows and Best in 1922, can be considered the discoverers of insulin. They are the only ones who produced extracts acting on the dogs and correctly interpreted the results. Mr. Dolger had to take into account when comparing two articles: a) the date of publication of two works; b) their corresponding values; c) the degree of honesty of quoting of the conclusions of Paulescu in their work.

4. Be that as it may, if Mr. Dolger believes that he can replace Paulescu (1921) with Zuelzer (1908), he must even more willing to oppose Banting (1922) and ask if the American diabetic association works in her honor , holding the annual "Lectures in memory of the Banting."

Therefore, I believe that Mr. Dolger donated his reputation to give the editorial committee of the Diabet magazine the reason to ignore my protest.

5. I thank Mr. Dolger for his advice, who is convenient and inspired by the great historian Zigerist. If the truth is that there are so many claims for priority and that their number increases annually, is it not better for him to offer his support in the fight against this problem or come up with ways of combating it? For example, and this takes very simple, that is, the date of publication of articles to share them? "Be that as it may, it is impossible to encourage scientific impostors with your indifference or tolerance. In this crusade, I will be in an attempt to come up with ways to combat this evil in an attempt to come up with him.

Once again, thank you for the efforts that you made to resolve the case of Paulescu.

I ask, dear colleague, to accept my highest wishes.

Dr. I. Pavel

P.S. Can I ask you for a link to a Zigerist's work? "

This is what I meant when I said that Paulescu and the struggle for recognizing his priority led to the fact that we discovered attitudes and procedures, in which we did not believe. We learned that it would be "unrealistic" to believe that we can shift the idol from his pedestal, even if it turns out that he is false. Is this an idea for the dead? Not on the list! Let me say that I personally learned the same. Placing the priority of the description of the physiology of the secretion of the bile pigment made 30 years ago, I received recognition in a "very kind" letter, and not in the form of citation in the scientific works that were supposed to follow. I thought it was an approach intended for small countries. No! This is a much more common problem. A similar problem was raised by a great American scientist, also a Nobel Laureate. In a recent priority problem, recognition was given by a "kind" letter, which was not followed by quoting in the literature.

The problem is even more common, and the "swinging" becomes fashionable, and the bibliography becomes a luxury. What is even more

serious, when identifying an error, public correction, albeit discrete, is not considered justified.

Quote from Paulescu tells us what to do:

"I am urgently asking," he said 60 years ago, "the creation of an international jury, which will judge scientific fraud in the same way as it is engaged in literary fraud."

Today it seems difficult to feasible. It may be better to act prophylactically, as Prof. Milka, that is, develop a code under which the one who writes a scientific article intended for publication should be signed. This should be requested and testified by the editor of the scientific journal.

A glorious and sad quarry to Paulescu! Great man, poor fellow! We are sure that the future will slowly but correctly bring the truth.

Chapter 30.

Nobel Foundation and IDF recognition

Jan Murray died in 1974, Dr. Angelescu in 1990, and Professor Pavel - in 1991 in the last work dedicated to Paulescu [205], the latter came to a pessimistic conclusion:

"In the last two decades, I devoted all my efforts to recognize the priority to Paulescu in the opening of insulin. Assessing the circumstances that over the past 65 years have led to ignoring the great scientist, I note that this injustice is actually the result of a serious shortage of scientific ethics. "

Having an advantage of the prospect of the last two decades, I could say that the excerpt above can be considered excessively pessimistic. Actually, thanks to him, the Committee of the International Diabetic Federation, who clearly advocated Canadians, could no longer get away from the truth. This is the reason for the statement that this committee "in no way intended to deny the contribution of Banting, Best and Macleod in Toronto in 1921–1922, but only in order to draw attention to the contribution of other researchers in the creation of the basis. Which a group from Toronto conducted its study. "

The main problem that the "Special Committee" was faced with the IDF was that Best was still alive and had a great influence. The recognition made by him regarding the "translation error" in a letter addressed to prof. Pavel turned out to be a formality. No public efforts have been made to compensate for the harm caused to Paulescu, although he promised to do this in another letter to Pavel (see Chapter 25). It is difficult to say how much this would mean for his image in the eyes of the descendants if he were inspired by this.

The second drawback of the special commission was that the real merits of the Canadian group in its activities in 1921-1923, as Bliss later

discovered [35, 36], have not yet been published. The initial Canadian version of the opening of insulin attracted the attention of Banting and Best, although Bliss proved that in fact, Macleod and Collip were architects of arguments, with the help of which Banza attracted the Nobel Prize to the Canadian trap.

The third was the incomplete performance of the "Dossier Paulescu" by the Romanians of that time. This is a dossier, to which many pages have been added, still remains open to evidence that diabetic historiography will reveal into the light in the analysis of all the activity of Paulescu. This book brings to the attention of the whole world only a little new information, but the "Dossier Paulescu" still remains open and promising.

The fourth drawback is that the president of the special IDF committee was Professor Frank Young, a very good friend of the Best, while the promise of IDF to include the Romanian representative in this committee has not been implemented. On the other hand, the Canadians also had Professor Histe, the successor to the Best at the Department of Physiology at the University of Toronto.

With all these significant shortcomings, the special committee of the IDF could not help but recognize the merits of Paulescu, even if he had to resort to long and ambiguous sentences to try to belittle his merits.

We bring from them:

"It is almost undoubted that Paulescu, like a Banting and Best, received a pancreas that contains insulin, and that pancreine and insulin, present in the raw extract from which the hormone was obtained, represent the same substance."

"Paulescu, as well as bows and a Best, demonstrated the antidiabetic activity of the pancreatic extract, which they introduced to the dogs after depancreectomy."

"Without a doubt, Professor N.C. Paulescu should pay tribute for success that crowned his experimental observations."

This report of the DSAL special committee can also be criticized from the following points of view: the Collip is almost not mentioned; Macleod was mentioned only when the Nobel Prize was discussed, and not when it was about the discovery of insulin; Finally, the work of the Canadians of 1922 was compared with the work of the Paulescu 1921, as if it were his fault, that he did not ahead of them in the opening of insulin for an even greater period of time.

In addition to this success of Pavel's protests, which shed light on earlier statements about the priority of Paulescu in the opening of insulin made by many researchers, another consequence was that he created a "priority" in the discussion of the truth about this discovery, which still considered a taboo. Ten years later, Bliss took advantage of this in silence

and was published by another Canadian version of the opening of insulin, which was somewhat closer to the truth.

The second success of Pavel and Milcu, perhaps even more important, was to receive from the director of the Nobel Fund in December 1969 the unconditional recognition of the merits of Paulescu: “He also had to receive the Nobel Prize.” This decision has more weight, because it was made after a thorough analysis of the dossier by the Paulescu with two authoritative Nobel Prize laureates, Professor Ulf fon Ayler, a well known endocrinologist and physiologist, as well as professor Arne Tiselius, who at that time was the director of the Nobel Fund.

Here is the answer from Stockholm to the letter Milcu and Pavel:

Dear Colleagues,

Returning to the question raised in your letter of October 30, 1969, on the priority of the opening of insulin and especially about the Paulescu contribution, I want to say the following.

I carefully studied the documents that you sent to me, and also discussed this case with my colleagues, especially with Professor Ulf fon Ayler, President of the Nobel Foundation and, as you know, a physiologist and endocrinologist with the highest reputation.

We agree that, of course, your point of view in connection with the planned celebration of the 50th anniversary of the opening of insulin to a certain extent is justified.

As you know well, the Nobel Prize Banting and Collip was criticized by many, especially the fact that the Best was not turned on. In my opinion, Paulescu is equally worthy of a reward. As far as I know, Paulescu was not formally offered, but, of course, the Committee could wait another year.

The attitude of the Nobel Committee to an exceptionally complex and contradictory case of the opening award is expressed by Professor Goran Lilestrand (former secretary of the Committee) in the book Nobel, Man and its Prize (edited by the Nobel Fund, Elsevier Publishing Co., 1962).

I put a copy of the corresponding pages 232-234. The head of Lilestrand is very interesting in that it also mentioned some other controversial cases.

Unfortunately, now there is no mechanism with which the Nobel Committee could do something in this or similar cases. Personally, I can only express the hope that in the course of a possible celebration of the 50th anniversary of the opening of insulin pioneer work, Paulescu will pay due attention.

Best wishes,

Yours sincerely,

Arne Tiselius

This international recognition of the merits of Paulescu as the discoverer of insulin made it possible to introduce the "Memorial Paulescu"

on the diabetic congresses in our country. The first was made by Professor I. Mincu in 1980. For the first time, a summary of evidence was presented, testifying to the priority of Paulescu in the opening of insulin.

Meanwhile, in 1982, the Bliss's book was published in Toronto, and in it he involuntarily presented us with numerous arguments that could be used in favor of Paulescu. We can say that in his attempts to minimize the effort of Paulescu, Bliss mentioned Paulescu at least 74 times. His photograph will appear among his predecessors as "a researcher who almost discovered insulin." At the end of 1989 and in 1990, I conducted a friendly correspondence with him, and this nevertheless helped establish another point in recognition of the merits of Paulescu. In the "Textbook of Diabetes", edited by J. K. Pikap and G. Williams in Oxford in 1993 [37] for the first time in the chapter "History of Diabetes", written by Bliss, a photograph of Paulescu appeared next to the photograph of four Canadians on the head of the "DISCOVERY of insulin". Meanwhile, Bliss made many significant changes in the order of the emergence of the main characters, and Banting sank into third place.

Another important step towards recognizing the work of Paulescu to open insulin was the fact that for the first time Paulescu and his work are mentioned in their true light.

It is also worth mentioning that in the 1994 edition of the most widely known book about Diabetes "Diabetes of Joslin", the introductory part contains the following paragraph:

"Of the numerous predecessors of Banting and Best, Scott, Israel Kleiner, Ludwig Zuelzer and N.C. Paulescu came closest to the opening of insulin. Indeed, the Paulescu, an outstanding Romanian physiologist, produced the pancreas extract, which satisfies all the experimental criteria for "insulin" on animals, but he could not use it with human diabetes. Thus, the value of its discovery was evaluated much later. "

It should be said that in publications preceding 1970, Paulescu was not mentioned at all in the history of the discovery of insulin. Recognition of the implementation of all criteria for demonstrating the presence in its extract is enough, because it is known that for all hormones their opening was made in animal experiments, and not on a person. Confusion, deliberately widespread by the Canadian group in relation to the opening and putting it in practice, is a regrettable attempt to unfairly transfer the merits of Paulescu to the Canadian group.

Be that as it may, Paulescu is in ascent, albeit not as fast as Professor Pavel would like. It should be added that as the power of the Paulescu grew, the value of Canadians decreased due to the lack of ethics that they demonstrated in the battle to assign themselves a well-deserved confession.

In this paper, a number of new documents and previously unknown aspects are first revealed: Patent Paulescu; Written evidence that the Toronto

group knew about the published works of Paulescu for the period 1920-1921; an accurate presentation of the development of the concept of Paulescu on the etiopathogenesis of diabetes, as well as the impeccable methodology of its experiments; Graphic presentation of experiments to Paulescu.

The arguments presented in this work put a spool two or three steps ahead of Canadians. This is his place. Without a doubt, it is here that he will finally be placed. The sooner this happens, the better. The disclosure of the value of Paulescu is associated with the resistance provided by Canadians and their supporters to restore truth as a result of the work published at that time (1920-1923).

Personally, I do not see the winner in the process begun by impostors, except for one: truth. There is only one truth. It is indivisible and indelible. The question is not how to rise high by the Paulescu, but how Canadians lowered low into dull depths.

Obviously, as in any trial to correct perfect injustice, mitigating circumstances can be found. However, one should not forget that, as in the case of other actions, even more convincing evidence may appear.

Finishing this work, I feel that the history of events that led to the discovery of insulin is a predetermined course to emphasize the idea that if scientific research does not respect moral norms, they will not withstand the test of time. That is why the next work that I will write will be devoted to the ethics of scientific research, especially in connection with the extraordinary fate of Paulescu.

PART SEVENTH
A CONTINUATING OF EPILOGUE

Epilogue 1.

Despite the mass of existing evidence of the priority of Paulescu in the discovery of insulin, the discussion on this topic will continue. Obviously, to some extent, it is clear, although unacceptable, but predictable that Canadians will give the greatest resistance.

Anyone who would like to deal with this topic should start with answers to the following inevitable questions:

1. What is the difference in time existed between the articles of Paulescu and the works represented by Canadians?

2. What is the difference between the value of the published data of publication by Paulescu and Canadians?

3. Banting and Best deliberately distorted the works of Paulescu?

4. If they unintentionally distorted them, then why they did not correct them later, especially since Paulescu sent them copies of his papers and demanded an explanation.

5. Why did the work of Paulescu, who were cited in the publications of Banting and Best of February 1922, were completely ignored later, in the publication of Paulescu in 1923, although it was obvious that they knew about them in details?

6. Since the discovery of insulin, without exception, dates back to 1921, what work, except for the work of Paulescu (published in the same year), contained a clear and accurate description of the properties of antidiabetic hormone?

7. What should be the attitude of the scientific community to this flagrant injustice, which could be proved by irrefutable arguments when it will be brought to the general public? Does it make sense to justify the substitution of truth with a lie?

Epilogue 2.

1996 seems to be the year of elections for insulin. Its 75th anniversary has been celebrated and will be celebrated in many places. In addition to Bucharest and Toronto, the celebration took place in high Tatras, the Czech Republic (May 16-17, 1996), where Professor Rudolph of the Carrier gave a lecture under the name "75 years after the opening of insulin Paulescu, Banting, Best and Collip."

The XXII Romanian Diabetological Congress took place in Bucharest on May 23-26, 1996 and passed under the auspices of the anniversary of the 75th anniversary of the opening of insulin, completed by Paulescu in May 1921. In May 1921, Paulescu wrote his work, which appeared on August 21, 1921 in “ International Archive of Physiology. " Since it was received by

publishers on June 22, 1921, we believe that the end of May was dedicated to the Paulescu "The Certificate of Birth of Insulin" given in the prologue I.

Part of the Congress was devoted to the historical aspects of the opening of insulin, and a large poster on the Congress depicted N.C. Paulescu on the top of the pyramid with images of his predecessors (Claude Bernard, Paul Langerhans, Etienne Lancereaux, Merring and Minkowski, Laguesse, Hédon) to insulin on the ascending slope and depositors in diabetology after the discovery of insulin (Collip, Macleod, Banting, Best and Sanger) on the downward inclination.

At a meeting dedicated to the memory of the Paulescu Romanian Academy, Academician Stefan Milcu, one of the few students survived by Paulescu, spoke with great sadness about the outstanding personality of Romanian and European medicine.

The emotionally charged moment experienced 200 people who were present at the opening of a memorial plaque on the house in which Paulescu lived. This house has become a "Paulescu memorial house."

A brand with a portrait of Paulescu was released by the post office of Romania as part of a memorable series for important personalities. A memorable medal was released by the Romanian diabetic society.

The meeting dedicated to the anniversary of insulin and the work done by Paulescu should take place at the end of this year (1996) in Paris at the French Medical Academy and organized by Professor Henri Lestrade, who also participated in Congress. which took place in Bucharest.

The idea of all these congresses, as well as this work, is that insulin is a European achievement.

Epilogue 3.

The October Congress in Toronto was dedicated to the 75th anniversary of the opening of insulin. We do not know that they will celebrate this year, since we do not know a single article published by Canadians in 1921. Nothing but reproduction of work by Paulescu?

Will they celebrate 75 years since the banting and Best grotesquely distorted the crystal pure conclusions to Paulescu? Bliss claims that Banting and Best turned to the work of Paulescu even in October 1921. Will Canadians try to fix this error 75 years after it was allowed?

I ask the following problems, thinking about the wise statement, which states that with insulin "enough glory for everyone." And for Paulescu and for the Canadian national team. Once again, we recognize Canada to a country in which insulin was first used to treat diabetes in people, and this was a big step for modern medicine, even if we do not know which of the Canadians should pay tribute for this step. Personally, I believe that the main

architects of this great achievement are collip and Macleod. Obviously, we do not strive to destroy the reputation of Banting and Best more than they need. Nevertheless, we believe that they should take their rightful place.

Nevertheless, I have great hopes for Congress in Toronto, where I would like to see only one winner - THE TRUTH.

Epilogue 4.

The true landmorks in the modern history of diabetes

1855 - Claude Bernard published many articles on glucose homeostasis and glycogenic liver function. He is the author of the famous "diabetic puncture."

1869 - Paul Langerhans published his description of the islets of the pancreas, which later began to wear his name.

1877-Etienne Lancereaux on the basis of clinical and pathological features for the first time established a causal relationship between the pancreas and diabetes, describing the "pancreatic diabetes", which is now called "type 1 diabetes".

1889 - Joseph von Mering and Oscar Minkowski for the first time managed to remove the pancreas and demonstrate that constant diabetes arise in this way, thereby experimentally confirming Lancereaux's statement.

1921 – N. C. Paulescu discovery of insulin with a complete description of the physiological actions of the antidiabetic hormone of the pancreas.

1922 - Bertram J. Collip carried out the cleaning of the pancreatic extract, first successfully used in the treatment of diabetes.

1922 - Frederick G. Banting, Charles H. Best and J.Jr. Macleod continued to expand the treatment of diabetes using pancreatic extracts cleared by Lilly.

1955 - F. Sanger described of the amino acid sequence of the insulin molecule.

1967 - Donald Steiner described the amino acid sequence of proinsulin.

1974 - Iorn Nerup and Jan Franco Bottsso developed the immunogenetic theory of diabetes.

2008 - A large number of studies of genomic associations (GWAS) were published.

Epilogue 5.

Post Scriptum

The present edition was prepared within the events dedicated to the Centenary of the discovery of insulin and, in fact, the entry of Medicine into the "*Insulin Era*". This significant date set a starting point in the fight to save tens and hundreds of millions of lives, prolong and restore the quality of life of diabetic patients, because this has already become a reality.

The impetuous progress of medical science will make it possible to accomplish these tasks in the near future. In this context, it is our duty to remember those who stood at the origins of these great achievements.

Nicolae Paulescu was the first to document the existence of the substance (hormone) pancrein in the "*Archives Internationales de Physiologie*" from August 31, 1921, obtaining author's certificate no. 6254 of April 1, 1922. At the same time, and even a little earlier, many other researchers worked unsuccessfully to identify the causes of one of the most insidious diseases of mankind, diabetes mellitus. Among them was the Russian scientist Leonid V. Sobolev, the German doctor Paul Langerhans, the French professor Etienne Lancereaux and many others mentioned in the book. We dwelled in more detail on the works of the first two: Romanian and Russian scientists - extraordinary personalities, true passionaries and geniuses of Medical Sciences. Their destinies have been tortuous, and their contributions minimized or completely forgotten by interested and ignorant opponents, as well as by entire respectable scientific committees and international specialized organizations, World and European Congresses, symposia and other meetings and councils, where enlightened minds meet periodically and discuss pressing problems of Endocrinology and Diabetology, propose new theories and hypotheses, being awarded with high scientific distinctions, including the much-coveted Nobel Prize for Physiology or Medicine.

However, every time and very delicately, a question still remains unexplained to the end: Who really discovered insulin? Although it was proven a long time ago and it seems that it has been recognized that the same unfortunate Nobel Prize should be awarded to the Romanian scientist Nicolae C. Paulescu. But time flies inexorably, experts meet again at various Meetings and Anniversaries - both the 50th and 75th Anniversaries have already been celebrated, and the question remains open. Apparently, everything is done in the hope that the next generations will completely forget about this inconvenient problem. Things seem natural - there was a conflict of interest, there was a "*Crab box*" in Toronto, there was a stubborn and very aggressive Canadian provincial surgeon Banting, who by methods unworthy and reprehensible for a scientist to "*conquered*" for himself (in the

first place) and for his group the highest scientific recognition - the Nobel Prize in 1923. There was a modest and tenacious student, the laboratory assistant Best, a direct witness of the discord in the Toronto group, who survived all subsequent events (He died in 1978).

There was Macleod - a renowned scientist-physiologist, who led all subsequent research on the right path laid out by Paulescu, Sobolev, Langerhans and many others, arriving together with his group of Canadians at the Prize Gala of the Swedish Karolinska Academy.

It seems that Paulescu's prophetic predictions have come true that the scientific world is still far from the moral and ethical principles, without which the Scientific Truth cannot be recognized.

However, the predictions came true only partially, because shortly before the Centenary Anniversary of the Discovery of Insulin in 2007, the UN General Assembly established World Diabetes Day on November 14, which by a "*coincidence*" is also Frederic's Banting Birthday. These events also included a number of publications in prestigious international journals, and in 2022 the Canadian Government minted a two-dollar Jubilee Coin to commemorate 100 Years since the discovery of insulin. Even if not at the global level, in some Centers there were events dedicated to this important date - The Discovery of Insulin, which was an extremely important turning point in the development of Medical Sciences of the 20th Century.

In June 2021, the International Scientific Conference held its work with a wide participation of scientists from all over the world - including 7 Nobel Prize laureates (one of them a doctor, originally from Bessarabia) in the difficult conditions of the COVID-19 pandemic. This event was interdisciplinary, within the Science Week, where current and multilateral issues were widely discussed in different sections. We must admit that the Department of Medicine of the Academy of Sciences of Moldova organized a great meeting dedicated to The Centenary of the Discovery of Insulin by the Romanian scientist Nicolae Paulescu. In addition to the very interesting and relevant reports from Romania, Moldova, Ukraine and the Russian Federation, on this occasion the Jubilee Medal of Paulescu, The Discoverer of Insulin, awarded to outstanding personalities of Medical Sciences from Moldova and other countries, was issued.

A special edition of the Bulletin of the Academy of Sciences was entirely dedicated to this date. In the same way, the vernissage of works by young plastic artists took place, which had as its subject the personalities involved in 20th Century Diabetology. The mass media, including Radio and National TV, were also actively involved. Various events were held in the state and private clinics in Chisinau and other cities of the republic. Without exaggerating, we can say that this action was a success, considering the many echoes on social networks. It is worth noting the substantial contribution to the organization of the anniversary conference by

academicians Ion Mereuţă, Gheorghe Tîbîrnă, Ion Tigineanu, Emil Ceban, Stanislav Groppa, Gheorghe Duca, Eva Gudumac, as well as colleagues from Romania, Ukraine, the Russian Federation - academicians Constantin Ionescu-Tîrgovişte, Victor Voicu, Nicolai D. Tronico, Nicolai D. Halangot, Leonid P. Chiurilov, Valerii I. Mihailov, Iurii I. Stroev and many others.

We would like to express our special gratitude to Academician Constantin Ionescu-Tîrgovişte for his active participation and the support he gave us permanently, including archival materials, without which this work would not have seen the light of day.

We would also like to thank for the financial and logistical assistance of the Novo Nordisk representative in the person of Mr. Corneliu Agache, Mr. Emil Sîrbu, Doctor in Biology, Director general of IAA, Honorary Consul of the Republic of Indonesia in Romania and Adrian Constantin, Doctor-engineer, President of the Romanian OM for National Emancipation.

We thank the researchers of the Academy Lilia Poleakova and Valentina Muntean for the technical processing at a high level of the extensive material of the book.

At many stages Anatolie Baciu, associate professor of the Department of Physiology of Transnistria State University, also made a special contribution.

And last but not least, we express our deep gratitude to our colleagues from the Russian Federation for their participation and providing unique material about Russian Science and Endocrinology, which completed this work and allowed us to create a complete picture of the true History of the Discovery of Insulin (L.P. Churilov, A.E. Korovin, V. I. Mikhailov, M.S. Nakhmanson, Yu. I. Stroev, V. Zh. Utekhin).

Recently, similar events took place in St. Petersburg, where, through the efforts of the teacher L.P. Churilov, together with his colleagues and followers, a memorial plaque was installed on the gravestone of L.N. Sobolev at the City's Smolensk Cemetery with the participation of the Medical and Scientific Community.

Such events can only make us happy, and this is further proof that we do not and will not forget our forefathers, who made a huge contribution to the development of World Diabetology, despite numerous political and geopolitical contradictions.

The 75-th anniversary of insulin discovery: N.C. Paulescu and F.G. Banting`s with Ch.H. Best and J.B. Collip of the contribution to insulin discovery

**R. Korets, Laboratory of Research of Diabetes of the Faculty of Medicine,
University P. Ya. Shafarik, Kositsa, Slovakia**

The main goal of the researcher is to discover a new unknown fact or truth and their pattern with scientific methods. The subsequent activity of the researcher or other persons may or should be aimed at the benefit or evil of discovering for humanity, nature and the world.

The author after a thorough study of the facts, methods and data published by N.C. Paulescu and F.G. Banting with Best, as well as the articles and books of Medicine historians, Pavel, Bliss and Best, as a diabetologist-experimenter, protecting the priority of Paulescu with articles for the 50th and 60th anniversary of the opening of insulin, because:

1) Paulescu discovered two main effects of his pancreine (insulin) in the aquatic extracts of whole dog pancreas: an oppressive effect on blood and urea in normal dogs and additional effects in 8 dogs with diabetes after removing the pancreas, i.e. The inhibitory effect on glucose, urea and acetone in the blood and urine. After single or repeated intra -treasure injections, they showed how later Banting and the Best were that such effects were not caused by injection of physiological solution or spleen extracts, and not fever caused by subocipytal injection of sodium nucleinate.

2) Paulescu deserves complete respect for his diabetological erudition in the Sorbonne and as a student of an outstanding diabetologist Lancereaux, a skilled pituitary surgeon and professor of physiology in Bucharest, performing all surgical operations and chemical tests alone - still unsurpassed by any researcher.

3) Paulescu published his perfectly documented results in recognized magazines in "Comptes Rendus des Séancees de la Société de Biologie" July 23, 1921 in four articles and "Archives Internationals de Physiology" on August 31, 1921, in extenso, in that extenso, in the time The time when the Banting with Best in the Macleod's laboratory in Toronto was observed in the first two dogs with diabetes after pancreoectomy The effect of suppression of hyperglycemia and increased assimilation of the introduced glucose after intravenous administration of extracts tied from the degenerated exocrine part and the preserved endocrine part of the pinkish gland, and later published their own Results in 10 diabetic dogs in an article

under the name: internal secretion of the pancreas, in "J. Laboratory a. wedge. Medicine 7: 251-266, 1922 ".

4) Although Paulescu did not identify in his works his pancreatic with the internal secretion of the islets of Langerhans, with the “pancreatic’s role in the assimilation of nutrients” there is no doubt that his pancreine was identical to insulin, which J. de Meyer called and named already in 1910.

5) After the Nobel Award for the opening of insulin was awarded in 1923 by Banting and Macleod, by passing the Best and Collip, which in 1922 cleared insulin to treat the first patient with the diabetes of the boy L. Thomson, Paulescu vainly defended his priority in the opening Insulin. The priority in the purification and production of insulin for the treatment of patients with insulindependent diabetes, undoubtedly associated with the joint opening of Banting and Best, belongs to the column and cloud from Eli Lilly.

The discovery of insulin

H. Lestrade - Paris, France

The story of the discovery of insulin, as it is told, is a little like a fairy tale. All components of a wonderful story are combined around Banting and beast. The reality is harsh, and in such a fundamental story it seems important to restore the truth, because it is necessary to correct a number of injustices.

In fact, all this goes back to Minkowsky in 1889, which showed that the removal of the pancreas causes diabetes. From this day, studies have been activated in an attempt to distinguish an active substance from the islands of Langerhans, where, according to Laguesse, the secretary of the responsible substance was discovered. Redon in 1893 shows that the pancreatic transplant adjusts the blood sugar disorders. Opi in 1910 combines more than 400 works devoted to these attempts to demonstrate the internal secretion of the pancreas, which Jean de Meyer suggests calling insulin. But in fact, in this story until 1914 the name of Zuelzer, working in Berlin, will dominate. He is going to prove that the pancreatic extract can withdraw some people from a diabetic coma. Unfortunately, the extract is poorly tolerated, accompanied by high fever and convulsions, so much so that Minkowsky is the one that in Strasbourg a few years earlier showed the pancreatic origin of diabetes, then the professor in Breslau and at that time the great man of diabetes - blocks all these experiments, therefore What the extract used by Zuelzer considers dangerous. However, he does not lose heart. He takes steps, receives loans from the laboratories of Hoffmann-Larosh. Unfortunately, the 1914 war is happening. The hospital in which

Zuelzer works is requisitioned. Zuelzer died in 1952 in the United States, where he took refuge in 1934, without resuming this work.

In France, this question is concerned at the same time Gley, Aucar, Binh. Gardin receives a gold medal for work, demonstrating a certain effectiveness of extracts not only on a dog, but also on a person. The other two names also deserve mention: Scott and Kleiner working at the Rockefeller Institute in New York and developing effective extracts. But, unfortunately for them, the great diabetic gurus of that time is Dr. Allen, who swore that starvation was a cure for diabetes, did everything possible to encourage studies that were contrary to his intention.

In fact, the discovery, the fruit of a long patience and impeccable experimental technology, will be made by the Romanian physiologist Nicholas Paulescu. This one was born in Bucharest in 1869. Paulescu were very cultural people, they loved music very much. Nicolas Paulescu came to engage in medicine in Paris in 1888. He was an exterior in the hospital in 1892, then a trainee and became a student and friend of Lancereaux, who at that time published very wonderful anatomical and clinical observations about the likely existence of two types of diabetes. They complement each other, skinny diabetes is associated with pancreatic atrophy. Paulescu is working on a doctoral dissertation simultaneously with the study of medicine. When he was preparing his dissertation in the Sorbonne Laboratory, Professor Duster instructed him to study some obscure problems of physiology and among them studies aimed at the allocation of the antidiabetic principle of the pancreas. For three years, Paulescu oriented his work in the direction. In 1900, Paulescu was appointed adjunct professor at the faculty of Bucharest. It is there for now for 30 years that he will continue his career. But he never returned to France, although friends often called him there. This is because he suffers from chronic renal failure, which causes him serious hematuria and anemia. Between crises, he continues his work, but is forced to avoid trips. This isolation led to the fact that they gradually forgot about it. However, Paulescu more and more specializes in the area of the internal secretion: the pituitary gland, thyroid gland, adrenal glands. Here we must recall that Paulescu was a wonderful experimenter, and indicate that his work in the origin of interventions on the pituitary gland will be continued later by Cushing.

After several years of work in 1916, Paulescu published the results of his first decisive experiments on the pancreas. In fact, he introduced the aquatic gland he prepared by him to the dog, which developed diabetes as a result of pancreatectomy. The symptoms of diabetes were temporarily suppressed. The First World War prevented Paulescu from publishing its work, Romania was then occupied by the German army under the command of Marshal von Mackenzen, a small part of the territory remained free, where the Romanian and French armies commanded General Berthelo.

Back in 1920, the second volume of Traite de Physiologie Medicale in Paulescu included the results of observations over the pancreatic extract and its influence on dogs with diabetes. In 1921, Paulescu introduced the Parisian Societe de Biologie de Paris 4 notes on the same topic. The first applies to the effect of pancreatic extract in animals with diabetes on glycemia, glucosuria, ketonuria and urea in the blood and urine. The second applies to the temporary interval between this injection and the beginning of its action. The third explains how to prepare an extract that he calls pancreatic. The fourth shows the effect of this extract on animals that do not suffer from diabetes.

He brought these results together in a fundamental article entitled "Study of the role of pancreas in the assimilation of nutrients", which was sent on June 22, 1921 to the International Archive of Physiology, published simultaneously in Liege and Paris. We add that on April 10, 1922, he received a patent for the invention from the Ministry of Industry and Trade of Romania, a patent 6254 entitled "Pancrein and a way to receive it." From this moment, everything could begin. Product extraction and its use in the human body. Moreover, this happened because it was from the composition of Paulescu, as we will see, the whole suite will be able to go down in history, but in a very curious way and unexpected bypass, which should now be told. in detail.

It is here that the Canadian saga is located. Frederick G. Banting, born on November 14, 1891, on a small Canadian farm, the fifth child of William and Margaret Banting, a large guy who is not very capable and with difficulty studying. Serves in the Canadian army, he will fight a doctor at the front; He is wounded in Cambress. In 1920, at the age of 29, he was preparing to become an orthopedic surgeon. On the advice of Dr. Starr, living in London, a small town in Ontario, he is arranged on July 1, 1920. But during July he did not see a single patient except an alcoholic who came to him and asked for a recipe for a small amount of alcohol, which could only be obtained from a doctor's prescription. He earns this month from 1 to 4 dollars. He is alone, parents cannot help him. In order not to get bored, he is trying to repair the garage and the old Ford bought in the fifth hand. This is suffering.

In October 1920, in order to survive, he found the position of anatomist assistant on a part -time day, where he was paid 2 dollars per hour. During October, he must prepare for students of this small medical school in London a presentation about the metabolism of sugars. He has absolutely no idea or concept on this issue. Therefore, he is obliged to refresh his knowledge. On the evening of October 30, he read an article by a man named Barron on lithiasis of the pancreas, which can lead to pancreatic atrophy. Suddenly he has an idea. He wrote down the following phrase in a small notebook: "bandage the outlet ducts of the pancreas, leave the dog alive until the

degeneration of the acinus is observed, leave the islands of Langerhans untouched and try to isolate internal secretion, which will treat glucosuria." ". He tells Starr about this the next day. This one, knowing Macleod, who was a professor of physiology in Toronto, sends him his protege to explain his idea to him, which may seem interesting to him. Banza meets with Macleod on November 2, 1920 years. The interview is completely fresh. Macleod is a great gentleman, a well - known professor of physiology, who sees a poorly compiled project in this sentence. However, since this idea was in the air, after thinking, Macleod told himself that in principle, in principle, since everyone is dealing with this issue, possibly. It is also not possible to conduct a sample in this direction. Finally, Macleod offers Banting a young unemployed physician, a project that, in his opinion, he will be able to implement the holidays during this period, when he, Macleod, should spend several months in Europe. He provides Her, throwing a coin between the two candidates, with the help of a young student who has not yet begun to engage in medicine, Charles Best; on the other The parties, an abandoned room in which he can make some attempts to remove the pancreas in dogs. All this in Macleod's mind was preparing for a more complex experiment, which he intended to resume in October upon returning from Europe with the help of Collip, a professor at Alberta University, who asked him to come and spend it at home year. All this acquires a certain unity in the minds of Macleod.

The planned room will be released in May 1921. On May 14, we will visit a room, which is more a pantry than experimental. All this will have to be removed. On May 16, Best passes the final exams and is free on May 17. Together with the Banting, he boldly begins to clean the room. We sweep, scrap walls, mine. My apartment building with a large amount of water, which passes into the room below. The teacher, responsible for these rooms, immediately comes with protest so that we simply clean and clean the floor. Banting brought its surgical instruments. Lingerie for the preparation was rented, and on May 18 the first pancreatectomy was undertaken in the presence of Macleod on brown spaniel (No. 385). The intervention was planned in two stages. The first stage is quite good. It lasted 80 minutes. The second, which consisted in the removal of the entire pancreas, represented huge difficulties in relation to the dressing of blood vessels, so much so that the first dog died immediately after the intervention. The same procedure is carried out with a new dog at number 386; He died on Saturday May 21. Thus, four dogs do an operation according to a methodology that Minkowsky and Paulescu are perfectly implemented, but which the Banting has not mastered. Therefore, it is not surprising that these attempts led to four consistent fatal cases. Bleeding, infections multiply. There are no more dogs. Then it is necessary to look for him secretly on the streets of Toronto. Within two months, the tests continued in random order, without a protocol,

without proper accounting, with a significant number of dogs sacrificed. However, the technique gradually improved so that some dogs lived for several days, and at least one of them was still alive when a letter from Macleod came on August 30, 1921. Now Macleod is in Scotland. He just traveled in the summer of Europe and, of course, knows about publications, in particular about the publication of Paulescu, because, in addition, it will be quoted in the first article, which will be published a few months later. He asks Banting to change his working protocol.

From the moment the dog survives for the first time for the first time. The extract is introduced, blood sugar is slightly reduced. Unfortunately, the dog dies almost immediately from hyperthermia. The second test fixes a slight decrease in blood sugar, but the next day the dog dies. The third attempt brings a little more satisfaction. September 21, 1921 Maclaud returned from Scotland. He takes the case into his own hands, discusses the techniques. So much so that somewhat better experiments allow, in addition to strong shock and hyperthermia, to give a certain number of positive results, the results, which, apparently, are enough to present them with a small group of doctors in Toronto. After a short debate between the, which was very bad in nature, and Macleod, on November 10, a presentation took place, after which, after discussion, it was decided to better understand the problem, try to keep the dog alive for a long time, and especially to enlist the help of a Collip, which only What arrived in Toronto for his creative year.

We are dealing with a Collip, a professional who knows how to work and who each time prepares active pancreatic extracts. Cooperation of Banting and Collip will not be easy. On the one hand, a sloppy person seeking to advance his idea, but who knows how to work poorly, and on the other, a good technician, a Collip that captures interest in this work, despite a hopeless beginning. Macleod also realized that we were talking about a very interesting topic, since he read the article by Paulescu. Now we are talking about an attempt to conduct tests in public very quickly. A preliminary message is scheduled for December 30, 1921, on Friday in the afternoon in New Hayven, where a collection of physiologists is being held.

Macleod asks Banting to present this project. Unfortunately, it is very difficult to express himself so well that Macleod takes various elements, answers questions and criticism that, in vain due to bitter Banting reproaches, because the Bantting at that time was convinced that Maclaud wanted to take his fatherhood work. which he considers exclusively his own. However, in New Hayven, Dr. Clowes, working in Lilly, is interested in this communication and offers his help in extracting a product that really seems more and more effective.

In January 1922, tests on dogs of an extract prepared by Collip continued. We even observe hypoglycemia. An increasingly excited bows pushes Macleod and Collip to experiments with people. There is a volunteer

in the person of young Leonard Thomson for 14 years. But then a curious episode intervenes. Banting is angry with Collip. Banting really wants to prepare his own extract with Best and introduce it to this little boy who dies from a diabetic coma. The injection occurs in the afternoon of January 11, 1922. She makes Jeffrey, who was responsible for the room. 15 ml of extract is injected - 7.5 ml into each buttock. The results before and the day after the injection are as follows. Blood sugar falls from 4.4 g/l to 3.4 g/l. But glucosuria, which is 330 g/24 hours (91 g/l in 3.1 l) before that, is 340 g/24 hours (84 g/l in 4.06 l) the next day. Ketonuria is not changed. There is no clinical benefit. The only thing that is noted is an abscess due to the impurities of the extract, which develops in the place of one of two injections.

Therefore, it is obvious that this first injection has not brought any improvement. Faced with this failure, so there can be no talk of continuing this test with Banting. During this time, the Collip prepared another pancreatic extract on its side, which will be introduced two days later and over the next 11 days, during which glucosuria will practically decrease to 0. Thus, it is obvious that the poorly cleaned Banting extract was ineffective, and the extract Collip’s was quite satisfactory. In this regard, in this regard, the inaccuracy of the mind of Banting, content with the fact that he associated his descriptions with memories, and not with facts.

Thus, in a speech about the delivery of the Nobel Prize, Bows said literally that "as a result of the injection of its extract, the blood sugar falls and that sugar disappears from urine." This is how the story tells.

From now on, in any case, the events will accelerate. An article signed by a Banting, 1922, an article with inaccurate conclusions, in which we find 18 gross errors between tables and text and which would undoubtedly have not passed the barrier of the reader committee, appear in the Laboratory and Clinical Medicine Journal. In any case, what is very interesting in this article is that Banting and Best quote Paulescu in bibliography, but forcing him to say the opposite to everything that he published. However, due to the efficiency of excerpt prepared by the Collip, the situation is not only with Leonard Thomson, but also with Elizabeth Hughes, the daughter of a famous American, and then Jim Hivens, if only the most popular of the topics affected, improved.

The scientific community is interested in this issue. The Lilly laboratory provides its technical capabilities. Advertising is made in particular in newspapers (by chance under Hemingway's pen). Then, after a short period of uncertainty, in March 1922, during which Collip encountered certain difficulties in preparing his discharge, difficulties quickly overcame, everything went very quickly. So on May 3, in Washington, Macleod will be able to present well -structured work, which caused that the rarity in the annals of physiology, enthusiastic applause and applause of standing places.

It should be noted for the protocol that at this Congress in Washington, Banting, drawing Best into his opposition position, refused to come, angry at Macleod, believing that he would steal his work. Then followed the rapid spread of the first insulins, Lilly's Isletine, which enjoyed increasing success. Tens of thousands of diabetics in the United States, Canada, and soon throughout the world will receive treatment. Patients will no longer die from a diabetic coma. This is the beginning of the modern era of insulin therapy, which at this time opens the field for all subsequent studies of diabetes, which led to the knowledge of the insulin formula in 1958 thanks to Singer, and in 1960 - to the radioimmunanalizes of Berson and Yalou.

But the story does not end when it comes to this discovery. While Paulescu undoubtedly published impeccable demonstrative work at an experimental level, the Collip, for his part, managed to prepare an effective excerpt. It is amazing to see that in 1923, in the madness of the first enthusiasm, the Nobel Prize in Medicine, which, according to the logic of things, was supposed to be attributed to Minkowsky, Paulescu and, possibly, Collip, was finally awarded to Banting and Macleod.

This decision has become the subject of fierce disputes in Canada and all over the world. Macleod accepted this honor without the slightest unwillingness, knowing the work of Paulescu perfectly. In any case, Macleod was the coordinator of this series of events that led to the use of effective extract in people. Macleod divided his prize with a Collip, giving the latter a well -deserved tribute. On the other hand, a conspiracy of silence was established with respect to Paulescu and, despite the protests of the latter, neither Banting, nor Best, nor Macleod never wanted to openly recognize the indisputable priority of its discovery. This spell of silence lasted years, despite the resumed protests of many doctors, in particular Eric Martin from Geneva, and all the efforts made by Professor Pavel from Bucharest in the 1970s, during the fiftieth anniversary of the opening of insulin, rehabilitate the work of his compatriot.

It is quite obvious that when the medical discovery is in the air, its results can usually be seen at the same time under different heaven and scientists who do not know each other. But here it is undoubted that the work of Paulescu, the work of very remarkable quality, was known to Canadian authors. The great criticism that can be done is that they did not mention or, more precisely, distorted the idea of Paulescu. We can only regret in particular that the Best, which was a courteous person, could not during the fiftieth anniversary of insulin, when he was asked to at least recognize the merits of a person who discovered insulin (pancrein).

L.S. Nwabudike – Logos, Nigeria

SUMMARY

When a medical problem is intensively studied by several groups around the world, the solution can be found simultaneously in several countries. However, this is not quite what happened with the opening of insulin. Now, when 75 years have passed, when the passions have settled down, it seems necessary to reconstruct the chronology of events and finally put Paulescu, as well as the Collip in their appropriate place, long until those who, a curious combination of circumstances, were given the priority of this fundamental discovery.

The doctor's title awakens in many the image of a professional who, with his wealth of knowledge and understanding, is able to relieve or even completely stop the suffering caused by the disease.

In any other profession, a person cannot claim such a wide access to the patient's personal life - his physical body, as well as to his innermost suffering, like us. This degree of access, of course, is necessary for the treatment process and imposes the need to live on a doctor in accordance with certain moral standards, commensurate with this degree of trust. The doctor in this case is similar to a priest, and it was this awareness that led to the emergence of various ethical codes in different societies that are designed to indicate the expected lifestyle of people who are entrusted with knowledge for healing patients.

The oath of Hippocrates partially says: "With purity and holiness, I will pass my life and will engage in my art."

While the oath of the Hindi doctor partially says: "You must be chaste and abstinent, tell the truth, do not eat meat, take care of the good of living creatures, devote yourself to the healing of the patients, even if your life can be lost in your work."

Doctors who are unable to meet these standards usually do not advance far in their profession, since they are not able to maintain the trust of their patients, and without this the doctor is nothing.

Recently, articles on morality and ethics in the medical profession have been written. However, many of them concern another aspect of our profession - professional relations between doctors. This profession grew up because those who possessed knowledge not only passed on their subsequent generations, but also sought to expand our understanding of diseases through research. The older generations of doctors shared knowledge and collaborated in various research projects. This open exchange of thoughts without fear of plagiarism and professional envy helped to make a lot of useful discoveries in the past. Currently, many scientists publish their discoveries in articles after a large secret work, which excludes the

possibility of enriching their work due to the contribution of others. Everyone is afraid that his work (and maybe the glory, which sometimes accompanies brilliant works) may be stolen from him.

In 1923, the Nobel Prize in Physiology and Medicine was awarded to Dr. Banting and Dr. Macleod for the discovery of insulin. This discovery is reported in an article published by a Banting and Best. However, in this article we see that one of the articles quoted in the bibliography belonged to the other scientist N.C. Paulescu, who announced the same discovery 7 months earlier! This article is one of the four articles (with a detailed description of the experiments and results that led to this discovery). There is also a footnote sent to the reader to the article on the same topic published in Arch. International. Physiol. (August 1921) and his book “Traité de Physiologie Medicale”, published in 1920. These conclusions were clearly distorted in an article of Banting and Best, and Bliss, the historian of medicine, attributed their inexperience. Jan Murray, who is more accurate in his article, suggests that Canadian scientists "... came to conclusions, almost identical conclusions of the Romanian." He also states that "their work can be more accurately considered as confirmation of the conclusions of Paulescu." According to their own admission, the idea of their work was first conceived by a Banting in November 1920. In the same year, Paulescu outlined his discoveries in his “Traité de Physiologie Medicale”.

Jan Murray concludes that the incorrect interpretation of Banting and the Best of the work of Paulescu was “unsuccessful”. He is an euphemist. You can include a more severe look, referring to the work of Bliss, especially noting the events associated with the “discovery” of insulin in Canada, and the fact that of the four articles on the same topic written by the same author and published sequentially In the same issue of the magazine, along with footnotes related to other works on the same topic, “hardworking” Canadians chose only one. The mistake of the Best partly accuses of a letter to prof. Pavel poor knowledge of the French language.

This mistake is nothing more than the negligence of the Canadian team in the review of the “precisely those works” that could clearly tell them that the other had already reached the goal to which they strove, suggesting that the mistake was conscientious. Working on the same hypothesis, it should have been easy; They forced the whole splash after awarding the Nobel Prize, recognizing that another (although previously unrecognized) reached this goal before them. It is reported that Paulescu wrote to members of the Canadian team, including copies of his documents, but did not receive a single answer.

The oath of the doctor (Geneva Declaration) includes the following: "I will engage in my profession with conscience and dignity ... My colleagues will be my brothers." The recognition that Paulescu actually reached the goal of opening an insulin before the Canadian team would not have taken the

Nobel Prize from them (since it cannot be taken away from them now, even if a dishonest game is proved), but could raise them in the eyes of the world as people and Paulescu, I would not consider it necessary to make this remark: “I thought that before all this I found out that the scientist could work in complete safety,” since I was convinced that the published data would drown out all doubts about that it can be challenged. Today I have to admit that I was completely mistaken in this regard. But I consider it impossible to maintain another vice, even more shameful, which is the true theft of someone else's scientific work. It will be a catastrophe if this dishonest practice is also adopted in science, which should remain pure and unsuccessful ... as the truth for which science acts.

Therefore, I insist and demand that an impartial international tribunal, similar to the investigation of literary falsifications, be created to investigate scientific falsifications.

The doctor’s oath, in particular, reads: “I will support the honor and noble traditions of a medical profession with all my might.”

According to the author, this includes the correction of serious mistakes in the medical history.

Prof. C.I. TÎrgoviște

PART EIGHT
SILVER CENTURY OF RUSSIAN DIABETOLOGY: L.V. SOBOLEV, HIS FORERUNNERS AND FOLLOWERS

Saint Petersburg State University

A.E. Korovin, V.I. Mihailov, M.A. Nakhmanson, Y.I. Stroev, V.J. Utekhin, L.P. Churilov

Chapter 31.

What is the Silver Age"

Introduction

At the end of the 19th and beginning of the 20th centuries, Russian civilization entered a phase of akmatic development, known in history as the "Silver Age". From the point of view of cultural studies, this period is defined as archeo-modern, when Russian society was reformed and modernized, preserving many cultural archetypes from the pre-reform past. It was a time of rapid progress and avant-garde innovations in Russia, and not only in domestic art, with which the concept of the "Silver Age" is often associated in the first place (due to the worldwide fame of the luminaries of Russian Music, Ballet, Classics and Innovators of World Painting, Theater and Literature), but also in Science and Technology [1].

The Silver Age brought worldwide fame to many Russian scientists and engineers, starting from Nobel Prize winners in Physiology or Medicine Ivan Petrovich Pavlov (1849-1936) and Ilya Ilyich Mechnikov (1945-1916), through a galaxy of domestic inventors, who gave the world an electric lamp during these years incandescent (A.N. Lodygin, 1872), electric welding (N.N. Bernados, 1881), caterpillar tractor (F.A. Blinov, 1888), solar battery (A.G. Stoletov, 1888), oil cracking (V.G. Shukhov, 1891), radio (A.S. Popov, 1895), polar icebreaker (S.O. Makarov, 1898), television (B.L. Rosing and V.K. Zworykin, 1907-1911), aircraft (A.F. Mozhaisky, 1885; I.I. Sikorsky, 1911-1914), backpack parachute (G.E. Kotelnikov, 1911), foam fire extinguisher (A.G. Lavrentiev, 1904), electric car (I.V. Romanov, 1899), color photography (S.M. Prokudin-Gorsky, 1902), chromatography (M.S. Tsvet, 1903) and other innovations that still form the stereotypes of people's lives.

These were not only ethnic Russians, but also representatives of many peoples of the multinational Russian civilization. Passionary overheating of that era led to three Russian revolutions. Finally, the First World War and the Russian Civil War redirected this upsurge of domestic thought, crushed the Russian Empire and gave birth to the Union of Soviet Socialist Republics. For many creative intellectuals, these events became fatal or directed their energy towards survival, so after a very bright and early debut in creativity, traces of many of them were later lost in history, and sometimes the West only knows their names, if at all. At the same time, they are a global priority in many areas, including medicine [1].

This work is aimed at filling in the gaps and restoring historical justice, in particular, in the field of *Diabetology*, to which domestic authors made a major contribution at an early stage of its development.

How Russian doctors studied and worked under what conditions?

Bolshevik historiography and the writings of Russophobes of all times have formed and continue to form in the reader a false image of Russia at the beginning of the 20th century, as a prison of peoples and dark despotism, which does not correspond to historical truth.

Significant scientific and technological progress as well as a unique cultural and humanitarian heritage created by the people of Russia in this relatively short period. Primarily the result of successful reforms in the field of Education, Healthcare and local self-government in Russia carried out after 1861.

Let's take a look at where and how Russian doctors studied at the beginning of the last century.

By 1913 there were 11 Imperial Universities in the Country, the oldest higher medical educational institution in the Country the Imperial Military Medical Academy (IMMA) and the first Women's Medical Institute in Europe opened under the patronage of the Nobel family in Saint Petersburg. At the same time Saint Petersburg University the oldest in the Country (founded in 1724) by that moment had become the largest classical university in Europe. The authority of IMMA as one of the world leaders in the field of Medical Education was so great that Alfred Nobel who spent his adolescence and youth in St. Petersburg and studied Chemistry with the professor of this Academy N.N. Zinin. Professor Nicolay N. Zinin largely determined the scientific outlook of the young man considered the possibility of giving the right to award Prizes of his name in Physiology and Medicine along with the Karolinska Institute in Sweden to the Conference (The Academic Council) of the IMMA of St. Petersburg. By the way the IMMA Scientific and Medical Library at that time were and for a long time remained the world's largest repository of information sources on Medicine [2].

The number of students in the Country during the first 40 years of reforms (1861-1900) increased by 3.6 times, more than 45% of them studied Medicine [3].

To enter the University without exams a Russian citizen had to finish a classical gymnasium. Russian classical gymnasiums, especially during their heyday, after the reforms of Gymnasium Education in 1871 provided a very high level, breadth and fundamentality of training. It is estimated that in different years and in different countries more than 40 scientists who studied at these gymnasiums became Nobel laureates.

The Diploma of the Russian gymnasium as well as the Russian University Diploma was automatic recognized in Germany and many other countries. If an applicant graduated from a pre-university institution of a different type, then He passed the Entrance Exams for the gymnasium course

in Sciences and Latin language [4]. Any graduate of the Medical Faculty of any Imperial University or the Military Medical Academy, who completed the full course with honors, had the right to a two-year internship abroad at public expense with the obligatory completion and publication of a scientific work results.

Therefore, for many young Russian doctors (not only for the few who won a grant) work and postgraduate studies at the best Universities and Clinics in Germany and France were the rule. If the graduate was not an excellent student, then He had every right to such an internship at his own expense (even active military doctors were not forbidden during the holidays). For this, there were no Passport and Visa, no sanctions, and finally economic obstacles since the vast majority of doctors were wealthy people.

There were no language problems either. In the Russian Empire in 1913 out of 161 million subjects about 19% belonged to European ethnic groups of the Catholic and Lutheran faiths [5]. In wealthy Russian families from childhood, future doctors were brought up with the participation of a German tutor or a French bonne, the position of a governess in a Russian family was so attractive that such British girls as the future writer, daughter of the founder of mathematical logic Ethel-Lilian Boule-Voynich (1864-1960) began their career away from their homeland from there, just as now young Filipinas go to work as babysitters in Hong Kong and Riyadh [6]. Future doctors achieved perfection in languages in a classical gymnasium and on travels. The annual salary of a novice teacher in a metropolitan gymnasium was by 14 times higher than the cost of a tour in Germany. For a full-time university professor salary was still about 3.5 times higher, so educated people, almost without exception, traveled a lot not only for work, but also for recreation [7-8].

Such generosity of the State in relation to medical and scientific and teaching personnel and the absolute international openness of Russia with the broadest contacts of domestic and foreign doctors bore fruit: in the first 8 years of the Nobel Prize in Medicine, Russians received this award twice with 58 nominations for it [9].

Now let's look at where and how Russian doctors practiced.

The Zemstvo system (self-government of deputies elected by class curias – “vowels”) generously financed healthcare. In the first decade of the 20th century 26-29% of the expenses of zemstvos were spent on medicine, and in the most “generous” regions (Penza and Tambov provinces, Livensky district) up to 40% (all-Russian record reached 54%) [10]. At the present time such indicators have not been achieved neither in Russia, nor in the USA, nor in the European Union. The Tsar did not centrally collect the local property tax into the treasury, the latter remained under the jurisdiction of the zemstvos. And the public, represented in the zemstvos, and, above all, in the county zemstvos, where there were many voices from the common people,

understood very well what it was necessary to spend money on in the first place. And this public had the real power to allocate huge sums, even in modern times, to the development of medicine, doing it more generously than any highly learned bureaucrat, showing truly folk wisdom.

In 1912, the zemstvos of all regions and cities of Russia alone allocated a total of 64.8 million gold tsarist rubles (equivalent to more than 192.5 billion modern Russian rubles) for Healthcare, which would have been sufficient for that period to rebuild a single-track railway from St. Petersburg to Irkutsk with full facilities [11-12].

As a result, the salary of a zemstvo doctor in Russia was higher than the average income of private practitioners in Berlin and Vienna. Therefore, there was no problem of the outflow of medical personnel from the country; on the contrary, there was a migration of medical personnel from Europe to Russia [12-13].

An average-skilled Russian worker then received about 300 rubles a year, a zemstvo doctor - about 1,350 rubles a year. In terms of the exchange rate to gold, the salary of an average zemstvo doctor in 1912 corresponds to the modern salary of a doctor of 386,500 rubles per month, with the lowest taxes among developed countries [12-14]. It is quite clear that there was no need to drive doctors into the Primary Healthcare - on the contrary, there was a high competition everywhere for the vacancies of a zemstvo doctor, in many regions it amounted to dozens of applicants for a place! [2, 11] As for the patients, in the zemstvo system for peasants by 1903, not only medical care, but also medicines became free, and in urban county hospitals they took payment only from the inhabitants of other counties, and a small one at that. In addition, the zemstvo system of healthcare management was not bureaucratized; on the contrary, it was self-governed by specialists. There was no centralized Ministry of Health in the country, and Zemstvo Doctors elected delegates to regular (once every 2 years) and emergency (during epidemics) Pirogov Congresses, who discussed the situation and adopted collegiate recommendations that were binding locally (after their approval by the Medical Council of the Ministry Internal Affairs, which, however, due to the left, socially oriented preferences of the majority of doctors, did not happen with all such collegial decisions) [10-12].

The construction of hospitals was going on rapidly, especially District and Feldscher Stations in the countryside. From the catastrophic indicators of public health that existed in the country by the middle of the 19^{th} century, when quality medical care was available only to the wealthy part of the inhabitants of the capitals and military personnel, a huge path of progress has been covered over half a century, with a significant decrease in mortality and morbidity, an improvement in demographic indicators, the creation of a better in the world (according to the experts of the Hygienic Exhibition of 1911 in Dresden and the League of Nations in 1934) systems

of social medicine. In the largest country in the world in the territories where there were zemstvos, not a single subject lived at a distance of more than 17 miles from a professional zemstvo physician. Health care costs per capita have increased 14 times in 40 years, which has never happened in any country in the New and Modern times [10-11].

In modern Russia, where the number of hospitals and feldsher-obstetric stations is declining, as is the availability of medical care, we see the opposite, and the trend is leading us to a level below 1913! [15].

Under such conditions a talented and conscientious physician in Imperial Russia had the opportunity and even had to combine therapeutic and preventive activities with sanitary-statistical, demographic and other scientific research, with creativity. Many zemstvo doctors (V.O. Portugalov, N.A. Chernogubov, I.I. Molleson, I.V. Davydovsky, V.F. Voyno-Yasenetsky, V.P. Obraztsov, V.P. Serbsky and others) left a bright mark in medical science and made scientific discoveries, while others: M.A. Bulgakov, V.V. Veresaev (Smidovich), A.P. Chekhov became world-famous writers, and they artistically comprehended and reflected in their works the work of zemstvo doctors [12-13].

So, by investing heavily in education, science and health care and ensuring the openness of professional international contacts of physicians, professional self-government of medicine and highly competitive wage conditions for doctors and scientists, imperial Russia created an environment in which the progress of scientific medicine proceeded at a faster pace.

The fates of the largest Russian researchers of diabetes mellitus, which we want to talk about, were also typical for their time.

Chapter 32.

Leonid Vasilievich Sobolev was an invaluable genius

Leonid Vasilyevich Sobolev (1879-1919) was undoubtedly a child of the Silver Age and was a genius. But, like some talented people, illuminated by the spark of God, he was a modest and reserved person; perhaps the cause of the latter was a severe chronic illness that happened to him in his younger years. We know about Leonid V. Sobolev: strangely, he almost fell out from the galaxy of outstanding Russian scientists sung by Soviet historians, no books and films have been created about him, neither universities nor avenues are named after him. Some information about Leonid V. Sobolev and on the Internet, and the authors who wrote about him can be counted on one hand.

However, this Russian pathologist made an important discovery: He experimentally proved that it is the islets of Langerhans in the pancreas that secrete a certain humoral regulator, “X-Factor”, the deficiency of which is to

blame for diabetes mellitus. Later, in 1909, the Frenchman Jean de Meyer will propose to call this mysterious island factor insulin, the genius of Romanian pathophysiology Nicolae Paulescu will patent it as "*pancrein*", North American scientists who isolated it will call it "*yletin*" [16].

The Russian scientist not only experimentally showed its source, but also developed a technique suitable for isolating this hormone and subsequently applied: self-digestion of the exocrine part of the pancreas in young animals, in which the islets of Langerhans are relatively larger and resistant to its digestive enzymes.

L.V. Sobolev was born on February 27, 1876 in the Russian outback, in the old small town of Trubchevsk on the bank of Desna River (founded in 975) (Fig. 1). The town then had about 6,500 inhabitants.

In the same years, the poor peasant girl Nastya Vyaltseva sang in the choir of the Trubchev Nikolsky Church, later the star of Russian vocals, the favorite pop singer of the Silver Age – Anastasia Dmitrievna Vyaltseva (1871-1913). The people of the Russian provinces were drawn to culture and science and went to the capital to study.

Leonya Sobolev's mother died shortly after giving birth [18]. His father Vasily Nikolaevich Sobolev from 1875 up to 1889 served as an assistant police officer (Deputy Chief of Police) in the district Police Department of the town. Then in 1890-1901 He was a police officer in the Maloarkhangelsk district with the rank of collegiate adviser (infantry colonel) [19].

The father remarried, and Leonid, who was left without a mother, was given to be raised by relatives in the nearby town of Karachev, he studied at the Karachev pro-gymnasium and the Novgorod-Seversk gymnasium. A photo of those years has been preserved, in which there is a school where the future great pathologist went as a child (Fig. 2).

The son of a police officer chose the military medical way and went to the capital. All L.V. Sobolev’s scientific and educational activities were associated with St. Petersburg and Imperial Military Medical Academy (IMMA). In 1897 He graduated IMMA with honors and was left as an adjunct at the Department of Pathological Anatomy. In 1901 He defended his Doctoral dissertation here. In 1904 He received the post of dissector, and then assistant professor in the same department.

He taught at the Academy until 1912 and published until 1914 more than 25 scientific papers in total, 12 of them on pancreatic topics, but it seems that he did not try to derive any practical benefit from his fundamental discovery, for example, to isolate insulin much before N. Paulescu, F.G. Banting and C. Best. Maybe because of He was a pathologist by profession, and not a pharmacologist or a biochemist. Another reason is not ruled out: Leonid Vasilyevich suffered from an incurable autoimmune disease of the

central nervous system: multiple sclerosis from a young age, and in 1912 he retired because of this, unable to continue his position.

In 1919 (according to other sources: March 16, 1921) during the years of devastation and famine in Petrograd L.V. Sobolev died in the Clinic of Nervous Diseases of the Military Medical Academy at the forty-third or forty-sixth year of his life [21, 22].

In the archives of the Sergey M. Kirov Military Medical Academy there is practically no information about him, only a few photographs and his publications. About the priority of L.V. Sobolev in matters of Diabetology was surprisingly reminded to his compatriots not by a domestic, but by a German scientist, pharmacologist and endocrinologist Paul Trendelenburg (1884-1931), who emphasized his merits in his 1929 monograph on hormones translated to the USSR five years later [23]. Most publications (1926–1950) about L.V. Sobolev belong to a prominent Moscow endocrinologist and pharmacologist, historian of medicine, professor Dmitry Mikhailovich Rossiysky (1887–1955).

In 1926 this scientist published a scrupulous "*Systematic index of Russian literature on endocrinology and organotherapy from 1860 to 1926*" [24], where He included the works of L.V. Sobolev. In the same year, in a self-published essay on the history of Russian Endocrinology, D.M. Rossiyskiy wrote: "*Based on the work of L.V. Sobolev, we can say that the honor of discovering insulin should also be attributed to the Russian scientist L.V. Sobolev, whose work provided the basic data for the further development of this issue and whose conclusions, after a quarter of a century, were brilliantly confirmed by further studies by Frederick Banting and Charles Best*" [25].

The cares of D.M. Rossiyskiy dissertation L.V. Sobolev was republished in 1950 [26]. D.M. Rossiyskiy also accompanied it with a preface [27], in which the significance of L.V. Sobolev as follows: "*Among the numerous and valuable scientific studies of our scientists on the role and function of the pancreas, we must always remember the great merits of our outstanding compatriot Leonid Vasilyevich Sobolev, who established priority for our homeland in the discovery of insulin and gave basic guidelines for understanding the essence and correct treatment of such a serious disease as diabetes mellitus*".

Brief information about L.V. Sobolev (one page) are reported in [28] and in the article of his bright follower (see. below) academician V.G. Baranov (1900–1988) [29].

Professor L.S. Salyamon (1917–2009) considers the history of the "almost discovery" of insulin by L.V. Sobolev in the context of the psychology of collective scientific activity and its social echo as an example of a great, but unclaimed achievement of Russian Science [30]. Other publications about him are based on citations of the above [18, 22, 31-33].

In the capital book of professor V.N. Tsygan [34] the main part of which is devoted to the works of another Russian pioneer of Diabetology A.I. Yarotsky (see below) is also briefly mentioned by L.V. Sobolev as a follower of A.I. Yarotsky.

In the appendix to the original edition of L.V. Sobolev a certificate was given about the author of Curriculum Vitae, as is customary in the Russian Academic tradition when defending qualifying works. We present this valuable source in full [35]: *"Leonid Vasilyevich Sobolev the son of an official of the Orthodox faith was born in Trubchevsk, Oryol Province in 1876. He received his secondary education firstly at the Karachev (Oryol Province) pro-gymnasium, and then at the Novgorod-Seversk (Chernigov Province) gymnasium, the course of which He graduated in 1893. In the same year He entered the First academic year of the Imperial Military Medical Academy. Since 1896 He was engaged in Normal Histology and mainly Pathological Anatomy under the guidance of professor K.N. Vinogradov. In 1897 for the presentation at the conference of the Academy of the essay: "On the issue of retention mucous cysts of the large intestine" was awarded the prize named after professor, doctor T. Illinsky. In 1897, Sobolev graduated from the Academy with the title of "Doctor with Honors" and was left for 3 years at the academy for improvement in his chosen specialty: Pathological Anatomy. At the beginning, in addition, He studied at the Clinic of professor V.N. Sirotinin for practical reasons. But soon, after 2 months He left the Clinic, finding such a combination unbearable for himself, and devoted himself to a theoretical specialty. L.V. Sobolev passed the exams for the degree of Doctor of Medicine in the academic year 1899/1900."*

The following is a list of three scientific publications by L.V. Sobolev (Fig. 3) including the dissertation, indicating that a preliminary report on it was made at a meeting of the St. Petersburg Society of Russian Doctors on January 27, 1900, and then published in the Practical Medicine Weekly, 1900; No. 6-7 (submitted for publication on October 9, and published already on October 28) in German «*Centralblatt fűr allgemeine Pathologie und pathol. Anatomie*».

The date January 27, 1900 is very important. This date fixes the priority of the Russian pathologist. However, great thoughts are in the air. The American pathologist Eugene Lindsay Opie (1873-1971) pointed to the regular presence of hyalinosis of the islets of Langerhans as the cause of human diabetes mellitus just a year later, on January 15, 1901 [36].

Having received the degree of Doctor of Medicine L.V. Sobolev as a graduate with honors (see above) was sent on a two-year trip abroad, in which He was assisted by Ivan Petrovich Pavlov (1849-1936), who considered him his student. Let us quote the opinion of Ivan P. Pavlov, one of the official opponents of the dissertation of the young pathologist, about L.V. Sobolev (according to the Preface [27]): "*...while talking with Sobolev*

about his work, I was struck by the mass of thoughts and deep thoughtfulness in the issues raised by him. Sobolev gives me the impression of an outstanding personality". Such a review of the great physiologist, the first Russian Nobel Prize, is dear!

The young scientist trained in Germany. It seems undoubted that Leonid V. Sobolev had a good command of the German language, as his articles starting from 1900 are regularly published in German medical journals, including such a prestigious Edition as "Virchov`s Archive" ("*Archiv fur pathologische Anatomie, Physiologie und fur Klinische Medizin*").

Unfortunately, it was during the years of foreign assignment that Leonid Vasilievich showed symptoms of multiple sclerosis. Returning to his homeland in March 1903, the young scientist, as mentioned above, was soon appointed the inspector of the Department of Pathological Anatomy of the IMMA, and then a private docent (this position did not give the title of docent, full-time status and full salary).

Let us now turn to the work that immortalized him, the dissertation, which He defended in 1901 at the age of 25 years old [26, 35]. The Doctoral Thesis was called: "*On the morphology of the pancreas during ligation of its duct, in diabetes and some other conditions*" and, in fact, was not purely pathomorphological and based only on autopsy material, but at the same time an experimental pathophysiological study. This work underlies all Modern Diabetology. We admire how thorough and logical the author is in his research. His diligence and scientific erudition are no less respected.

The dissertation work of Leonid V. Sobolev consists of two parts: The Experimental (Pathophysiological) Part (70 pages) and The Pathoanatomical Part (50 pages).

In the first part of L.V. Sobolev formulates his hypothesis (here in after cited from [35]): "*By using ligation of the pancreatic duct, I should have expected atrophy of its digestive apparatus, while the islets of Langerhans if only they are different from the digestive apparatus and anatomically, and functional elements must survive*". This was confirmed experimentally, but the corresponding conclusion was only one of the important results obtained; there were others, of an applied nature.

If we take an ordinary pancreas, it is difficult to isolate pure insulin from its tissue, and today the reason is clear to us: insulin is a protein compound that is destroyed in the homogenate by the digestive enzymes of the exocrine part of the gland. And the resulting extract necessarily contains proteases, including trypsin, and in large quantities after all, they are produced by the bulk of the gland. But the ligation of its excretory duct leads to the fact that the exocrine part of the gland dies off, and the relative proportion of insulin-containing elements increases with a decrease in

protease activity - which means that it will be much easier to isolate the necessary humoral factor from such a gland.

So, L.V. Sobolev performed a surgical operation, as a result of which the "X-Factor" could be extracted from the atrophied gland of the animal. By the way, apparently, his surgical training was on top. Much later, the same operation in dogs was performed by a professional surgeon Frederick Banting, who sought to isolate "yletin", but many of his dogs died [16, 37]. Leonid V. Sobolev, who was taught the technique of experimental surgery by I.P. Pavlov, even in smaller animals everything happened more successfully. However, a surgical operation is a “piece” method, inconvenient for the mass production of a drug. L.V. Sobolev realizing this went much further in his research and recommendations.

L.V. Sobolev proposed to receive insulin from the pancreas of calves. Since in them like in a number of other newborn animals the islets of Langerhans are already well developed, while the digestive cells that produce pancreatic juice are not yet working at full capacity.

Therefore, in the gland of an immature animal, for example, a calf has a lot of insulin and little juice. So, that is a good natural source of the “X-Factor”. L.V. Sobolev stated that in calves the mass of islets is 5 times higher than in the pancreas of an adult bull. He confirmed when comparing the autopsy material of adults and the deceased newborn that this pattern is also present in humans.

It should be noted that IMMA provided its medical cadets with excellent fundamental general biological training, including in zoology. The dissertation candidates obviously were familiar with both this science and the evolutionary-ontogenetic approach in detail. Why did he name calves as a likely source of medicine? For purely practical reasons: raw materials must come in large quantities and must be taken to the slaughterhouse, where not some exotic animals are slaughtered, but pigs and cattle. At the same time, calves are slaughtered much more often than suckling pigs, and their glands are much larger. These are the reasons why beef insulin will subsequently appear as the first mass drug in the world. L.V. Sobolev proved experimentally by ligating the ducts of almost a hundred different animals and examining how their pancreatic glands changed in a day, two, five, and so on, up to a hundred and two hundred days. The experiments were carried out on rabbits (n = 27), dogs (n = 14), cats (n = 12), as well as bulls, calves, rams, pigs, and even birds.

Leonid V. Sobolev describes in detail the methodology of operations and each experiment, compares the structure of the glands in each type of experimental animal, even points out with gratitude that Professor Ivan P. Pavlov did him a favor by personally operating on three rabbits. At the final stage, microscopic studies were carried out, which fully confirmed the hypothesis of L.V. Sobolev: "*In all experiments essentially the same*

phenomenon is repeated, namely, atrophy of the parenchymal elements of the gland, with the exception of the islets of Langerhans" [35].

This conclusion is followed by a detailed review of previous work, beginning with Claude Bernard (1813-1878) and Paul Langerhans (1847-1888); the works of I.P. Pavlov (1849-1936), J. von Mehring (1849-1908) and O. Minkowski (1858-1931); G.E. Laguesse (1861-1927), A.I. Yarotsky and other predecessors. This part also describes experiments with transplanting a part of the pancreas under the skin of the abdomen in dog. L.V. Sobolev writes: "*The study fully confirmed the initial assumption that the islets as organs of internal secretion in intrauterine and at first extrauterine life will be better developed compared to the digestive apparatus, which the embryo does not need and which therefore develops only later*" [35].

No less impressive in terms of volume and quality of the study of the material of the pathoanatomical part of the dissertation, autopsy studies in dead patients are described: 18 patients without diabetes mellitus, with sclerotic changes in the pancreas of varying severity (for example, due to syphilis or alcoholism), and 16 cases of patients with diabetes mellitus. Here it should be emphasized that Leonid V. Sobolev did not engage in Therapy and did not deal with patients, but studied autopsy material. In his dissertation, He names the clinicians and pathologists who helped him in collecting material and expresses gratitude to them. The deceased patients from a baby to a woman of 70 years old, whose bodies were subjected to an autopsy, belonged, as can be judged from the protocols, to the common people: laborers, peasants, soldiers, rarely petty bourgeois, treated in various hospitals in St. Petersburg (Obukhovskaya, Aleksandrovskaya, Petropavlovskaya, Mariinskaya Hospital for the Poor, Clinical Military Hospital). Reading the excerpts from the case histories cited by L.V. Sobolev, You involuntarily wonder: Where and how people of noble and merchant rank were treated, for example, those suffering from diabetes? All the hospitals mentioned above were Municipal or Military Institutions, for ordinary people, and wealthy patients were treated at home, by private doctors, or could go abroad. In such cases, if a fatal outcome occurred, their bodies, as a rule, were not subjected to autopsy.

Having studied pancreatic preparations of patients who did not suffer from diabetes mellitus L.V. Sobolev concludes: "*The islets of Langerhans are normal, i.e. in non-diabetics, they are elements very resistant to various harmful influences, in any case, much more resistant than the digestive apparatus of the gland*". But in relation to patients with diabetes mellitus, he notes pathomorphological changes precisely from the islet apparatus and writes: "*I had at my disposal pancreas from 15 cases of diabetes and from one case of acute glycosuria…*" and further: "*in this disease, the islets are just a very unstable element*" [35]. This is followed by a review of works on

the connection between diabetes mellitus and the islet apparatus and, in particular, criticism of the views of the great Claude Bernard, who, in the spirit of the theory of "*nervism*", considered diabetes mellitus to be the result of a violation of the nervous regulation of liver functions. This is a sign of the author's scientific courage: He is quite "in the trend" of the endocrine regulation doctrine that was rapidly emerging in those years, which by that time had shaken the monopoly of nervism in the Physiological Sciences [38].

By 1912 L.V. Sobolev published several more papers on pathological changes in the pancreas in diabetes mellitus, on islet cell hyperplasia and their "struma" (insulinoma), and most of these articles were published in German medical journals, becoming the property of world science. The importance of his publications can hardly be overestimated after all. He not only proved the antidiabetic function of the islets of Langerhans, but also indicated a very real way of producing an animal "X-factor" for the treatment of diabetes mellitus. It would seem that a little more, and insulin will be discovered at the very beginning of the 20th century, and thousands of lives will be saved. But this did not happen. This happened only much later and not in Russia.

The question arises: Why didn't Leonid Sobolev prepare the world's first insulin from calf gland, as he himself suggested, and did not start prolonging the life of diabetics, receiving the Nobel Prize for this? Did illness interfere? But, despite multiple sclerosis He successfully taught for another eight years at the IMMA and was engaged in scientific work for another 13 years, until the First World War. This is reflected in his articles devoted not only to the islet apparatus, but also to other issues: angiomas, malaria, who tormented him with multiple sclerosis, pathomorphological methods, and even serpentology [see a complete list of works by L.V. Sobolev in [27]].

Leonid Vasilievich Sobolev was a highly respected member of the IMMA faculty as one can judge (Fig. 6-8). At least, there is evidence that research on the pathomorphology of atherosclerosis at the IMMA began on the initiative of Associate Professor L.V. Sobolev. The attention of scientists was redirected from studying the role of proteins in this process to the search for non-protein dietary factors contributing to atherosclerosis. Anichkov and Khalatov were personally involved in the project. In 1912-13 these researchers created the World's first experimental cholesterol model of atherosclerosis in rabbits, which became one of the largest achievements in World Pathophysiology and Cardiology [39].

Most likely, the main role is that L.V. Sobolev did not develop the applied side of his research; other circumstances played a role.

Three hypotheses can be put forward in this regard. The first assumption is that P. Trendelenburg notes in [23], "*...his remarkable practical proposals for obtaining a substance from the islet apparatus of the*

pancreas remained unnoticed, since laboratory equipment and methods of chemical research were still insufficiently developed for their implementation". This is quite likely. As the experience of F.G. Banting and American physicians in 1921–22, it is impossible to test the effect of insulin without regular blood glucose tests. Until 1913, when the Scandinavian chemist Ivar-Christian Bang (1869-1918) proposed a micromethod, such a determination required tens of milliliters of blood, and in 1920 the analysis could be carried out at a dose of 0.1 ml, that is, it became almost routine [16].

The second assumption belongs to L.S. Salyamon [30]. He writes that in the late 19th and early 20th centuries, European Diabetology was dominated by The Nervism Theory of Claude Bernard, who believed that diabetes mellitus is a nervous disease that affects the liver and induces it to excessively release sugar into the blood. The most authoritative coryphaeus of Experimental Physiology and Pathophysiology Claude Bernard believed that the pancreas produces only a digestive enzyme, and did not ascribe to it any other role in metabolism. According to L.S. Salyamon's opinion: The Head of the IMMA the outstanding pathophysiologist professor Viktor Vasilyevich Pashutin (1845-1901) and his students, including professor Constantin Nikolaevich Vinogradov (1847-1906), who led L.V. Sobolev and carried out his dissertation work, were supporters of this theory. L.S. Salyamon wrote: "*...scientists of the Imperial Military Medical Academy were actively interested in the problem of diabetes, they themselves investigated it and did not notice how their student solved this problem*". L.S. Salyamon adds, not without sarcasm: "*It is unlikely that Sobolev's research could give great pleasure to the main domestic authorities involved in the problem of diabetes. Sobolev showed the inconsistency of the direction of their many years of work. In his dissertation L.V. Sobolev although in a correct form, but quite convincingly criticizes the hypothesis of the "brilliant researcher" Claude Bernard and mentions V.V. Pashutin, i.e. Teacher of his Teacher and The Head of the Academy, as a supporter of an erroneous concept*" [30].

So, it cannot be ruled out that L.V. Sobolev fell victim to the lapidary axiom "the boss is always right." According to L.S. Salyamon, He did not have the opportunity to bring his discovery to its logical conclusion, because such an opportunity requires the availability of funds, laboratory equipment, experimental animals, assistants and funding for the work. In other words, L.S. Salyamon believes that L.V. Sobolev was "squeezed" and did it very firmly. Commenting on this situation, L.S. Salyamon writes: "*The work of L.V. Sobolev in his homeland passed without a trace so that his name was not mentioned in domestic publications, as a rule. Name L.V. Sobolev became known to us after the appearance of the second volume of The Endocrinological Guide "Hormones" written by P. Trendelenburg. A*

conscientious analysis of the history of the discovery of insulin forced Trendelenburg to emphasize that all the main provisions of the work of F.G. Banting 20 years earlier were formulated by L.V. Sobolev" [30].

Such situations at the decline of nervism, the adherents of which did not want to "give up principles" in any way, are, generally speaking, not uncommon in the history of medicine. Let us recall, for example, the stubborn long-term suppression in the USSR of the epoch-making “Proceedings of Group No. 1 on the Study of Shock”, published in Prague just liberated from the Nazis in 1945 by a group of Russian scientists and doctors based on gigantic material collected during the World War II, refuting neurogenic Shock Theory [40]. But it seems that in the case of L.V. Sobolev such a “clamp” did not occur. After all, the most authoritative physiologist, the Leading Figure in the study of nervous regulation, I.P. Pavlov was on his side and openly declared this. Yes, and consider V.V. Pashutin as an apologist for nervism is possible only if one does not get acquainted in detail with his main work, where, in particular, he pays much attention to alternative, non-neurogenic theories, for example, when considering shock [40]. In addition, this first Russian pathophysiologist died suddenly in 1901 right during the meeting of the IMMA Conference, while discussing a hot debatable issue: who should manage The Library of The Academy. Even if he, as L.S. Salyamon, an opponent of the antinervist direction (which we doubt), He was not destined to interfere with the development of further research by L.V. Sobolev.

The third assumption is that at the first stage of the study, when performing his dissertation work L.V. Sobolev, unlike F.G. Banting probably did not set the task of creating a therapeutic drug, but dealt with a more general problem: elucidating the function of the islets of Langerhans and their regulatory influence on carbohydrate metabolism. He was not an attending physician and not a pharmacologist, but a pathologist, and did not deal with living patients. But F.G. Banting in Toronto, such people, as they say, breathed in the back. He knew that it was the medicine he had to prepare; and L.V. Sobolev wanted to solve a fundamental scientific problem. Perhaps if L.V. Sobolev was subjected to the same intense pressure from patients as the researchers in Toronto, He would put all his efforts into the creation of a therapeutic drug. But there seems to be no such pressure. It can be assumed that diabetes mellitus was not very common in the Russian Empire of that era, and infectious diseases - typhus, dysentery, tuberculosis threatened much more disasters. It is known [37] that at the beginning of the 20th century diabetes mellitus was especially common among wealthy people and in the richest and most urbanized countries of the world, which was associated, in particular, with abundant nutrition. Those who lived in poverty and limited their diet to simple products of traditional folk diets were less likely to develop diabetes. It is possible that this disease in Russia at the

beginning of the 20^{th} century was a less pressing problem than it is now, given the fact that rich diabetics could live and be treated in Germany or France. This means that L.V. Sobolev there was no strong incentive to change teaching to medical work, especially since in his biography we find a mention that he stopped his practical medical internship just a couple of months after it began. L.V. Sobolev possessed the psychology and value system of a researcher: Truth for him was more important than benefit. And in practical medicine It is the benefit that is the most important category. L.V. Sobolev understood well what could be learned from his fundamental research in an applied sense. But, apparently, he preferred to leave this work to others.

Now consider the important question: did F.G. Banting about the works of L.V. Sobolev? And if he knew, why didn't he refer to them? The first publication by F.G. Banting and co-authors [41] contains 11 references, but not to L.V. Sobolev, whose method was applied. Professor D.M. Rossiyskiy mentions this in [27] with obvious resentment, pointing out that the articles by L.V. Sobolev were published in the most respectable German journals of that time and, therefore, were available to the widest scientific community, for it was German that was the international language of science before the world wars.

The date of L.V. Sobolev's priority in German literature is May 3, 1902. But the Canadian historian of science Michael Bliss the author of a major study of the history of the discovery and release of insulin [37] argues that F.G. Banting was allegedly prompted on October 30, 1920 by an article by M. Barron [42] published in the English-language Journal "Surgery, Gynecology & Obstetrics" in the same 1920. Although this source not cited in the famous publication of F.G. Banting et al. But Moses Barron, a surgeon from Minnesota, in his detailed paper dedicated, in fact, to pancreatic stones, the work of L.V. Sobolev's cites under number 44 and sets out his results in great detail, including the ligation technique; developing atrophy and sclerosis of the exocrine part of the organ; the preservation of its islets after ligation of the duct; signs of a normal state of carbohydrate metabolism in operated animals, and the main conclusion of L.V. Sobolev about the glucose-regulatory function of the islets. It takes up almost a page. If F.G. Banting got acquainted with this article, according to M. Bliss, then, therefore, about the work of L.V. Sobolev (in the presentation of M. Barron) He simply could not help but know! By the way, Moses Barron (1883-1973), who later became a prominent professor of surgery at the Mount Sinai clinic, was a native of Russia, who moved to the United States with his parents as a child, and He was familiar with the Russian language, which could affect his detailed knowledge of the works of L.V. Sobolev. That's why He was quite objective.

Is it possible to believe that about the works of L.V. Sobolev F.G. Banting simply did not know? This shouldn't be surprising. There is and has its own tradition of such a psychological feature of the American Nation as isolationism. For a number of its representatives, fully developed, educated and socially active, all the harmony of World spheres occurs only in English and only on one side of the Ocean. This is frankly described by the Americans themselves [43]. Even in the book of M. Bliss [37] (we emphasize) published in 1982 when in the world non-Russian-language specialized literature there were already 56 citations of the priority German-language work of L.V. Sobolev. There are no mentions about Leonid Vasilievich Sobolev at all, although the author writes in detail about other scientists who claim to have discovered insulin, in particular, about the works of the outstanding Romanian pathophysiologist Nicolae Constantian Paulescu (1869-1931). Controversy also continues about the priority of the latter in the discovery of "pancrein-insulin" [44]. As for the connection between diabetes mellitus and lesions of the islets of Langerhans this idea, according to M. Bliss [37], was "first" expressed in 1901 by Eugene L. Opie, who worked at Johns Hopkins University (see above). But this, as we know, happened a year after the first publication of L.V. Sobolev in Russia.

Moreover, the work of Yu.L. Opie in contrast to the study of L.V. Sobolev is purely pathoanatomical without an experimental part. We willingly believe that in America the name of L.V. Sobolev was even more forgotten than in his homeland. Unlike the comprehensively educated L.V. Sobolev F.G. Banting did not read German (however, publication [41] cites 4 German-language works. Articles from French were translated for him by C. Best, who was “somewhat familiar” with this language, as noted in [37]. So, don't be offended by F.G. Banting? Better remember the saying: there is no prophet in his own country.

But not everything is so simple. This is what our historical and bibliographic analysis showed (Fig. 5).

It is possible that readers did not find and do not find to this day the main priority foreign publication of L.V. Sobolev and these references for a philological reason because of the peculiar transcription of the Russian surname. The author or the editors chose through two “S”: “Ssobolew” because otherwise for the German reader it would sound like "Shobolev", which, perhaps, neither the author nor the editors wanted to.

Here is what the link looks like in sourse [45]: ***Dr. med. L.W. Ssobolew. Zur normalen und pathologischen Morphologie der inneren Secretion der Bauchspeicheldrüse // Archiv für pathologische Anatomie und Physiologie und für klinische Medicin. 3. Mai 1902, Bd.168, № 1, S. 91-128.***

We have established that before 1922, when F.G. Banting et al. were published, this work published by L.V. Sobolev was quoted outside of

Russia, in addition to the above-described presentation by M. Barron more than 6 times, for the first time in 1905 by L. Edling. We emphasize that during this period it was also cited by American scientists in English M. Barron and S. Saguchi in 1920 and H. Goldblatt in 1921. The most important thing is that it is also cited in the 1913 Springer manual on Diseases of Endocrine Glands of the most authoritative Viennese specialist Wilhelm Falta a reference book for all doctors of those years who dealt with the endocrine glands, which simply could not be unknown to endocrinologists, including Canadian ones. But the first citation of this Sobolev's work was from one of the group of Canadian discoverers of insulin J.J.R. Macleod we discover only in 1928.

A scientific priority is a thing similar to aged wine: over the years it becomes more and more significant, more and more valuable, including for those who claim it. The debate about whose role in the discovery of insulin was the main one is still going on. Thus, in the latest work of Spanish historians of Medicine [46], the priority of Europeans is again substantiated and even the "myth of Banting and Best" is discussed.

Allen Oldfather Whipple (1881-1963) an outstanding American surgeon a pioneer of the most complex operation of pancreatic-duodenal resection who for the first time described the triad of signs of insulinoma, a prominent orientalist and polyglot who was born in a family of missionaries in Iranian Azerbaijan in addition to his native language spoke many European and Oriental languages, including Russian seems to have been the first in the English-speaking world after Moses Barron to appreciate the priority of L.V. Sobolev in his paper in 1952. A.O. Whipple calls the contribution of the Russian scientist the most significant and literally cites in detail the considerations of L.V. Sobolev that the organotherapy of diabetes mellitus should be based on the isolation of the active principle from the islets of Langerhans of immature animals. For example, calves isolated according to his method by ligation of the duct and self-digestion of the exocrine part of the gland [47].

At the same time about the publication of Eugen L. Opie in 1901 on islet hyalinosis in diabetes mellitus A.O. Whipple does not mention at all and quite understandably, since E.L. Opie did not propose a method for isolating the hormone and did not engage in experimental surgery of the gland. This is how E.L. Opie is the "second" in the issue under consideration, who did not want to be known as the "second", although by that time this scientist, who was destined, unlike L.V. Sobolev, let go a very long century, was already at a venerable age. We give in full in our translation this human document [48] which speaks for itself.

SSOBOLEV AND INSULIN.
To Editor:

I am writing with reference to a Lecture published in the Journal of the Canadian Medical Association [66: 334, 1952] by Dr. A.O. Whipple. He says that Ssobolev made a prophetic statement in 1900 predicting the discovery of insulin more than 20 years later. He quotes this statement in detail translated from the German. The only reference to Ssobolev accompanying the lecture: Centralblatt f. allg. Path. u. Path. Anat., 11:202, 1900. But this document is one and a half pages long and contains only one sentence, and that one is erroneous [cf. Warren, The Pathology of Diabetes Mellitus, 2nd ed. With. 15, 1938], about the pathology of the islets of Langerhans in diabetes mellitus. The quote by Dr. Whipple is from a later article by Ssobolev in the Virchow Archives [168: 91, 1902]. Its significance as a prophecy is diminished by the fact that at this time (1902) the pathology of the islets of Langerhans and their connection with diabetes mellitus were already well defined and widely discussed. I make this correction because the lecture was recommended for learning the history of the subject.

EUGENE L. OPIE
540 Park Avenue, New York."

A century later Leonid Vasilyevich Sobolev (Fig. 6) in many ways remains a mysterious and tragic Figure for us. Yes, we imagine what He did in the field of knowledge, but the rest, the rest! Was he married, did he leave descendants? If he did not have a family, then who looked after him after all, because of his illness, he needed help, especially in his last years? Where did He live and what was this life like, poor or relatively well off? What thoughts visited him: Did He realize the grandeur of his accomplishment and the evil joke that fate played with him? Did You follow the development of research on the hormone of the islets of Langerhans in the last years of your life or did you not have such an opportunity? What did close people and work colleagues think about him? And finally, why did the great physiologist I.P. Pavlov, who had such a flattering opinion of him, did not warm him under his wing, did not encourage him to bring the work to its logical end to a healing Medicine?

Take a look at the pictures (Fig. 6-8): here L.V. Sobolev is surrounded by his students, students of IMMA, colleagues in the Department. This Personality is a man with the face of a Russian intellectual, concentrated, self-absorbed, gloomy, and, perhaps, tired... These are very rare photographs of more than a century ago from family archives of St. Petersburg professors Vasily Nikolaevich Tsygan (Fig. 8) and Vsevolod Aleksandrovich Tsinzerling, to which the authors express their heartfelt gratitude for the materials provided (Fig. 5. (center) and Fig. 6–7). Far left in Fig. 6 young cadet is Vsevolod Dmitrievich Tsinzerling [1891–1960]

Vsevolod Alexandrovich's grandfather and future outstanding pathologist, one of the heirs of the Silver Age.

Until recently, in the Russian version of the all-knowing Wikipedia, there was no information about Leonid Vasilyevich Sobolev. Now an article about him has appeared. It was written by one of the authors of this essay, recently deceased Mikhail Sergeevich Nakhmanson (1945-2019) a science fiction writer and popularizer of science, also known under the pseudonym Mikhail Akhmanov [49].

Geniuses should not remain in obscurity. Let us note an almost mystical parallel between the fates of Leonid Vasilyevich Sobolev and Paul Langerhans. Both of them were very talented people made in their youth epoch-making discoveries related to the same anatomical structure, both suffered from incurable ailments, remaining devoted to science, and died almost at the same age: P. Langerhans did not live five days before 41 years old, and L.V. Sobolev died at 42–43 or possibly survived his 45th birthday by two and a half weeks. But P. Langerhans was more fortunate He died in Funchal, Madeira, the beautiful island of eternal spring, passed into eternity in the arms of his beloved woman [50].

And who shed a tear over Leonid Vasilyevich Sobolev? Who closed his eyes, led him on his last journey? The scientist was buried at the Orthodox Smolensk Cemetery in St. Petersburg…

Chapter 33.

Predecessors of Leonid V. Sobolev

Analyzing the works of L.V. Sobolev, it is impossible not to mention his senior classmate at the IMMA a prominent Russian physician Alexander Ivanovich Yarotsky (1866–1944). The fate of Alexander I. Yarotsky a native of St. Petersburg was more successful, He lived a long life, contributed to many areas of Medical Science, including Endocrinology, and is rightfully considered the scientific predecessor of L.V. Sobolev. During the years of research work A.I. Yarotsky deeply studied Histology and Pathomorphology. After graduating from the IMMA He worked as a doctor in the Tver province and in Novorossia. A.I. Yarotsky was engaged in Zemstvo medicine and, like many zemstvo doctors paid tribute to Medical Statistics and Healthcare organization. In 1884 He returned to the capital of the Empire. A.I. Yarotsky worked in the Obukhov and Peter and Paul Hospitals, was interested in the electrical activity of the heart, collaborated with S.P. Botkin and I.P. Pavlov, with whom He corresponded until the 1930s [22, 34].

His Doctoral thesis "*On changes in the size and structure of pancreatic cells under the influence of certain types of starvation*" which He

defended at the Institute of Medical Sciences in 1898 was republished along with an outline of his creative Biography and Comments prepared by Professor V.N. Tsygan [34].

One of the main conclusions of A.N. Yarotsky said (quoted from [34]): “*Islets of Langerhans are not modifications of ordinary pancreatic lobules. These are independent organs embedded in the thickness of the gland. They participate in its secretory activity, as far as can be judged from the hypertrophy of the lobules adjacent to them and the richness of their zymogenic granularity, observed under certain conditions”*.

A.I. Yarotsky suggested intrasecretory activity in these organs. Ilya I. Nickberg [22] reports about him: “*Active participation in social and literary activities, in particular, in the anti-government demonstration on Kazanskaya Square (March 4, 1901) caused dissatisfaction with the authorities which forced A.I. Yarotsky to leave Russia and in 1901-1902. After that A.I. Yarotsky worked at the Pasteur Institute in Paris under the guidance of Ilya I. Mechnikov. From 1903 to 1919 He worked as a professor at the Departments of Pathology and Therapy at Yuriev University, from 1919 to 1922 at the Crimean State University, heading The Department and Clinic of Therapy. Since 1923 A.I. Yarotsky works at the Moscow Clinical Institute for the Improvement of Doctors, then as a professor of Therapy at the Moscow Regional Clinical Institute… In his practice, He widely uses dietary techniques, in particular, in the treatment of diabetes mellitus*”. As a gastroenterologist and nutritionist A.I. Yarotsky enjoyed wide international fame (Fig. 9).

L.V. Sobolev in Russia, in particular, in IMMA there were other ideological predecessors.

So, on October 10, 1896 in St. Petersburg at a meeting of the Society of Russian Doctors Dr. K.N. Gheorgievsky from the IMMA Therapeutic Clinic, headed by academician L.V. Popov, made a report on the topic: “*Diabetes*". K.N. Gheorgievsky tried to treat two diabetic patients with enemas from the juice obtained "by squeezing the gland under pressure." In his observations after such treatment, “a rather sharp improvement in the well-being of patients occurred: weakness, lethargy, contractions of calves at night passed. Patients felt more energy, strength, but objectively there was a significant increase in oxidative processes... There is no doubt that enemas from pancreatic juice contribute to the release of the body from the products of abnormal metamorphosis that poison it" [ref. from No. 16].

Reforms in Russia contributed to the movement towards women's equality. Few of the modern fighters for gender equality remember that it was in one of the Governor-generals of the Russian Empire that for the first time in Europe women were equalized with men in voting rights. This happened in the Grand Duchy of Finland in 1906. The second half of the 19th century in Russia is also remarkable for the fact that women's Higher

Education, including Medical Education developed for the first time in the Country. In 1910-1916 more than 6 Institutes and Higher Education Courses that trained women doctors were added to the first in Europe St. Petersburg Women's Medical Institute (1897).

Russian women in Chemistry, Mathematics, Medicine were among the world's first ladies professors in these fields of knowledge. For example, in the cradle of The World Translational Medicine the famous Ivan P. Pavlov "Physiological Clinic" at The Sergey P. Botkin Department of at IMMA sisters N.O. Shumov and E.O. Shumov were among the employees. Sisters Shumov realized a significant contribution to the development of Medical Science.

It should be noted that among the first researchers of the Histophysiology of the pancreas was a Russian lady scientist Klavdia Petrovna Ulezko-Stroganova (1858-1943). A native of St. Petersburg K.P. Ulezko-Stroganova graduated from the Women's Medical Higher Courses at the Nikolaev Hospital and has been engaged in Obstetrics, Gynecology and their Physiological and Pathophysiological foundations all her life [22]. In her article "*On the structure of the pancreas under the condition of its rest and activity*" [51], She was the first to suggest the presence in this organ of separate structures involved in internal secretion. Professor of Normal and Pathological Physiology [1928], K.P. Ulezko-Stroganov [Fig. 10] since 1903 she worked at the Institute of Obstetrics and Gynecology and died as director of this institution, at her workplace, during the besieged Leningrad winter on December 11, 1943 [22].

Another outstanding Russian medical scientist in the field of Physiology and Pathophysiology Aleksey Aleksandrovich Kulyabko (1866-1930) (Fig. 11) a native of Omsk is a well-educated graduate of the Vernensky Gymnasium and St. Petersburg University. A.A. Kulyabko spoke 10 languages. Alexey A. Kulyabko also studied at IMMA and Tomsk University (first graduation) and is a student of Filipp V. Ovsyannikov, Ivan M. Sechenov and Ilya I. Mechnikov.

The Doctor worked at St. Petersburg, Kazan and Tomsk Universities and the Moscow Central Institute of Labor. A.A. Kulyabko became famous as the discoverer of cardiac automatism (1903) and the founder of Cardiac Resuscitation and Transplantology. In 1902 Alexey A. Kulyabko restored the functional activity of the human heart 20 hours after it stopped in an experiment. Doctor conducted the first experiments on the revival of isolated heads in fish (1906) and in dog (1923). Alexey A. Kulyabko together with Sergey I. Metalnikov another graduate of St. Petersburg University and a student of Ilya I. Mechnikov created the world's first model of autoimmune myocarditis and autoimmune arrhythmia using antibodies to heart tissue (cardiocytotoxins) [22, 52-53].

Contribution of Alexey A. Kulyabko in Diabetology is based on of the fact that in 1904 He made one of the first attempts in the world to treat diabetes mellitus with extracts of fish islets of Langerhans. Independently of him the same experiments were undertaken at that time by the Scottish physicians John Rennie and Thomas Fraser [cit. by: 16].

Chapter 34.

Followers of Leonid V. Sobolev

In Soviet Russia in the 1920 Science and Education received broad support from the new authorities. So, in Petrograd during these years not only did all II Civilian Universities that existed before the revolution continue to work, but 12 more newly opened ones were added to them including medical ones, and all Military Universities also continued to work.

Secondary Schools have doubled, and the number of students in the city has exceeded the level of 1913, although its population has been greatly reduced during the years of wars and social upheavals [54].

Domestic insulin was obtained by Soviet chemists and pharmacists already in 1923 at The Kharkov School of Endocrinology and Hormone Chemistry created by graduates of the Imperial Kharkov University (Ilya I. Mechnikov's Alma Mater). In 1923 at The Laboratory conducted by academician Vasily Yakovlevich Danilevsky (1852-1939) native of Kharkov the son of a watchmaker, a gold medalist of the local gymnasium and an excellent student who became a major physiologist. Another Kharkov University graduate military doctor and therapist Viktor Moiseevich Kogan-Yasny (1889-1958) native of Poltava received the first domestic insulin which was studied at The Laboratories of Vasiliy Ya. Danilevsky and Alexander V. Palladin and tested in The Clinic of the same professor-therapist K.N. Georgievsky (see above) [16, 22].

In 1926, at the 9th Congress of Therapists of the USSR in Moscow on the base of the suggestion of Victor M. Kogan-Yasny and the famous therapist Dmitriy D. Pletnev (1871–1941) the delegates adopted the following decision: "*The 9th Congress of Therapists of the USSR considers: It is necessary to create Insulin Committee in order with its assistance to achieve the speedy manufacture of insulin in sufficient quantities and the unhindered duty-free import of insulin with the sale of it by pharmacies at cost for wide use*" [16].

Perhaps one of the most brilliant heirs of Leonid V. Sobolev was The Founder of the Leningrad School of Endocrinology Vasiliy Gavrilovich Baranov. Vasiliy G. Baranov according to some sources is The First in the USSR to apply in 1922 insulin for the treatment of diabetes mellitus just a

few months after the completion of the experiments of Frederick G. Banting and Charles Best.

Academician of the USSR Academy of Medical Sciences Vasily Gavrilovich Baranov (1900-1998) was one of the largest diabetes scientists on the planet. He was born in Gatchina in the family of a palace servant: the ranger-keeper of the royal hunt, Gabriel Petrovich Baranov (1855 – after 1910) and the count's governess Yulia Ivanovna Baranova (1861-1934). The family had 10 children, three brothers and seven sisters. Vasily's older brother Sergei a socialist revolutionary was arrested and executed at the age of 23 for revolutionary terrorist activities, becoming the prototype of one of the heroes of "The Tale of the Seven Hanged Men" by the famous Russian writer of the Silver Age Leonid Nikolaevich Andreev (1871-1919).

After graduating from the Gatchina Real School and the Military Medical Academy (1923) V.G. Baranov was initially a Military Doctor. He was the first in the USSR who used foreign insulin in the treatment of diabetes.

Since 1924 V.G. Baranov began work at the Department of Therapy of the S.M. Kirov Leningrad State Institute for Advanced Medical Training (LenGIDUv) under the guidance of Professor Ya. A. Lovitsky, a student of the remarkable domestic pathological physiologist and immunologist E.S. London (1869-1939). Soon an Endocrinology Department was organized in LenGIDUv which V.G. Baranov took charge. This was the beginning of the Leningrad School of Clinical Endocrinology [64, 65].

In 1932 on the basis of V.V. Kuibyshev Hospital No. 16 (now again the Mariinsky Hospital for the Poor), the Endocrinology Department of the Institute of Experimental Medicine was opened, which was headed by V.G. Baranov [66]. In the same year, he organized and headed the Endocrinology Department in the Therapeutic Clinic of the 1st Leningrad Medical Institute, which was headed by Academician of the USSR Academy of Medical Sciences Professor G.F. Lang.

In 1939 V.G. Baranov defended his Doctoral dissertation on the treatment of patients with diabetes mellitus. Under the leadership of V.G. Baranov for the first time in the USSR a Children's Endocrinological Service was organized [64].

In 1963 at the LenGIDUv V.G. Baranov created the Department of Endocrinology, in which about 45,000 endocrinologists from all republics of the USSR were trained. All this testifies to the great role of V.G. Baranov in the creation of Domestic Scientific and Practical Endocrinology. Under his leadership and with his consultation 19 doctoral and more than 50 candidate dissertations were defended. His students headed and are heading departments and courses of Endocrinology in Tbilisi (Prof. V.P. Iverieli), Tashkent (Prof. E.G. Kayumov), Dushanbe (Prof. S.Sh. Anvarova), Kazan

(Prof. V.V. Talents), Chisinau (Prof. Z.G. Anestiadi), Khabarovsk (Prof. A. M. Sarvanov) and many other cities in a number of countries [64].

V. G. Baranov wrote seven major monographs and manuals, more than 200 scientific articles. Many scientific and practical results and concepts of V.G. Baranov were ahead of their time and had global priority. Due to the little known nature of Russian-language Medical Literature in Western countries and the limited scientific contacts between doctors of the USSR and these countries, they were then "rediscovered" independently by foreign diabetologists, while in the USSR they had long been introduced into scientific and clinical use.

So, back in 1926 it was V.G. Baranov was the first to formulate the principle of compensation for diabetes mellitus, based on the mandatory normalization of blood sugar levels during the day and the elimination of glycosuria [64]. This principle of compensation for diabetes is now generally accepted and mandatory in the treatment of patients suffering from diabetes, which was recorded in WHO Bulletin No. 310 (1966) and in the Order of the USSR Minister of Health, Acad. B.V. Petrovsky No. 355 of May 1971. Abroad, it is customary to refer to the results of the Diabetes Control and Complication Trial (DCCT) 1982-1993. as the primary source of this concept, but for endocrinologists of the school of V.G. Baranov, by that time it had long been a routine practice.

V.G. Baranov also developed the principles of insulin therapy, the essence of which is as follows:

1. The amount of carbohydrate-rich foods in the diet of the same patient should be constant over a long period of time.

2. The consumption of foods rich in carbohydrates should be correctly distributed over time, in accordance with the action curve of a given insulin drug in a given patient.

3. It is unacceptable to include foods containing quickly absorbed carbohydrates – sugar, honey, etc. – in the diet of patients with diabetes. These products are used only to eliminate hypoglycemic conditions.

Currently, all domestic and foreign diabetologists, when treating patients with diabetes, have finally come to the conclusion that is necessary for each patient with diabetes to achieve stable normoglycemia and aglucosuria, which helps not only to prevent the development of diabetic angiopathies and other severe complications of diabetes, but in some cases even its remission [64, 65].

Back in 1932 he introduced the concepts of absolute and relative insulin deficiency.

Thus, V.G. Baranov convincingly proved the leading role of insulin deficiency and long-term decompensation of diabetes in the development of diabetic retinopathy and neuropathy and the importance of adequate treatment of diabetes as the most important factor that can restrain the

development and progression of diabetic angiopathies and atherosclerosis [63].

An example of this is the following observation:

"One of the authors of this article (Yu.I. Stroev) had the honor of often communicating with V.G. Baranov during his consultations and clinical rounds of endocrinological patients at the Mariinsky Hospital. In 1973, patient Pogsky 86 years old (by the way, the nephew of the famous Swiss surgeon Caesar Roux) was admitted to the hospital ward, which was supervised by Yu.I. Stroev, due to pneumonia. Suffering from diabetes from a young age and receiving insulin injections for 50 years (!), this intelligent and extremely punctual patient had virtually no complications typical for such length of diabetes, except for moderate retinal vascular angiopathy. In personal communication with V.G. Baranov Yu.I. Stroev asked the Luminary of Endocrinology how in his opinion a patient who had been receiving insulin injections for half a century managed to avoid vascular complications? After inquiring about the patient's name V.G. Baranov perked up noticeably and said: "Yes, this is the same patient to whom I first prescribed insulin treatment in 1923 in Petrograd! And not surprisingly, he has no serious complications from diabetes. He is German by nationality. So, I followed all the doctor's recommendations in German scrupulously!" [16].

Subsequently, V.G. Baranov extended the principle of compensation for hormonal and metabolic disorders to the treatment of all endocrine diseases that occur with hyper- or hypofunction of the corresponding glands.

Special merit to V.G. Baranov is the development of a classification of diabetes mellitus, in which he combined insulin-dependent (IDDM) and non-insulin-dependent (NIDDM) forms of the disease called "spontaneous" diabetes mellitus [66].

Thus, clinician-endocrinologist V.G. Baranov with his brilliant scientific thinking created the basis for the natural destruction of that artificial "Berlin Wall" that diabetologists of the second half of the 20th Century built between two types of diabetes mellitus [65]. We examined the early development of Diabetology in Russia and the USSR and see a continuous tradition from the luminaries of the Silver Age to the successors and heirs of their work. Of course, the brightest, but not the only, not the first and not the last figure in this galaxy of diabetologists was Leonid Vasilyevich Sobolev.

In conclusion, I would like to cite the following wise saying of the founder of experimental diabetology, a native of the Russian Empire, Oscar Minkowski:

«INSULIN IS A TOOL FOR THE SMART…»

PART NINE
THE DEVELOPMENT OF INSULIN THERAPY TECHNOLOGY FOR DIABETES IN PRESENT AND FUTURE

They contributed to the realization of this important part of the book:

Corneliu Agache,
The representation of Novo Nordisk Company in the Republic of Moldova

Anatolie Baciu,
The Institute of Physiology and Sancreatology of States University of Moldova

Insulin analogues as a result of the use of high technologies in biomedicine

The discovery of insulin was one of the most dramatic events in the history of diabetes treatment. The first clinical use of insulin is believed to have occurred in 1922, after its isolation in 1921 [74].

Over the past 100 years, insulin analogs have been developed, thanks to various pharmacological innovations. In fact, the progressive trend of these innovations is characterized by attempts to mimic the physiological secretion of insulin by pancreatic islet tissue [19, 44]. It can be said that progress has been made in the development of insulin preparations of exogenous origin. However, there is an urgent need to increase the flexibility of treatment methods, to reduce the hypoglycemic effect of the drugs used and to improve the quality of life of patients [32, 44]. To overcome these obstacles in the use of insulin analogues for the treatment of diabetes mellitus current and future innovations, different alternative routes of insulin administration and closed-loop technologies are pursued [72].

In parallel with technological developments, research is ongoing into the most promising therapies for diabetes, in particular, alternative routes of insulin administration that differ from traditional subcutaneous administration and drug absorption, as well as feedback-based technologies that dynamically control insulin delivery depending on glucose profiles in real time [14]. Fast- and long-acting insulin analogues (aspart, lispro and glargine) have already been obtained due to the possibility of modifying the amino acid sequence of insulin [72].

So changes in the rate of conversion of insulin hexamer to monomer can be achieved in three main ways: 1) by changing the amino acid sequence of insulin; 2) the addition of fatty acid components capable of modifying the bond between insulin hexamers and influencing their binding to albumin in the bloodstream; 3) the use of additives that affect the speed of insulin absorption [43].

A fast-acting insulin preparation was obtained, thanks to the use of additives (niacinamide, L-arginine and citrate), which help to accelerate the dissociation of hexamers. The development of ultra-rapid-acting insulin was made possible by the use of an additive (treprostinil) that causes local vasodilation [72].

On the contrary, experiments with the addition of fatty acid side chains and glutamic acid have shown that this contributes to the formation of multihexamer deposits and the binding of albumin in the blood. At the same time, the action profiles of long-acting insulin analogs are prolonged, leading to the development of extra-long basal insulin [72].

The trends in the development of technologies for the production of insulin analogues can be characterized by the emergence of the possibility to ensure the similarity of their pharmacokinetic profiles with endogenous prandial secretion, but with a faster onset of action, an earlier achievement of the peak effect and a reduced duration of action [45, 67].

Insulin analogues under development acquire pharmaceutical properties that facilitate the use of insulin: sufficient pharmacodynamic stability, good reproducibility of action, and the duration of the drug's action is close to physiological. However, attempts to apply it in clinical practice are not as bright as expected. Of course, in a clinical setting, the decision about which insulin is best for a patient must be based on sound evidence [13].

Significant advances in technologies for the synthesis of new human insulin analogs can be achieved using recombinant technology. However, the ultimate goal of advances in insulin therapy is to eliminate the need for exogenous insulin administration and restore patients' functional ability to produce and use their own insulin. While the reception of new systems for the introduction and delivery of insulin is progressing and already includes insulin syringes, insulin infusion pumps, jet injectors and syringe injector pens. However, subcutaneous injections remain the traditional and most predictable method of insulin administration.

The main disadvantage of current forms of insulin therapy, which must be overcome, is their invasive nature. In type 1 diabetes, good glycemic control usually requires at least three or more insulin injections per day.

Supersonic injectors, infusion pumps, sharper needles and pens have been developed to reduce patient suffering and ensure compliance with insulin regimens. Advances in methods of administration and delivery of insulin preparations continue (Fig. 1).

Currently, some non-invasive approaches in insulin administration and release procedures are being investigated and experimentally tested. The success of new technological solutions in methods of drug administration and delivery through the bloodstream will ensure the ability to effectively and predictably reduce blood glucose levels while minimizing the risk of diabetic complications.

New methods developed and studied include the closed-system artificial pancreas model, as well as systems based on the following routes of insulin administration and release: transdermal, buccal, oral, pulmonary, nasal, ocular, and rectal. There is a growing range of technical options for optimizing the administration and release of insulin preparations into the bloodstream, which continue to be improved and tested in experimental and clinical practice.

As is known, intravenous insulin administration was first performed in 1974 [63, 76], and then in 1978, continuous subcutaneous infusion of low-

dose insulin was used [27]. The continuous subcutaneous insulin infusion (CSII) technique is an insulin pump system. The insulin pump system mimics the natural physiological mechanism of daily insulin production by the islet tissue of the pancreas without bypassing the liver (Fig. 2).

Importantly, the CSII system provides a continuous 24/7 infusion of insulin that can be individualized and adjusted to the specific needs of the individual patient. A strictly adjusted individualized dose of the insulin preparation is administered through an infusion set specially adapted for this purpose. Furthermore, the use of an insulin pump eliminates the need to change the injection site and provides a greater degree of freedom, flexibility and spontaneity in the patient's daily life [79].

However, the method of treating diabetes based on the use of an insulin pump is expensive compared to methods that use traditional syringes and ampoules. A meta-analysis of the results of the use of the insulin pump system, compared with data from multiple daily injections in adults and adolescents with type 1 diabetes, showed that the CSII system provides a more pronounced decrease in the level of glycated hemoglobin in adult patients against the background of the decrease in the frequency of hypoglycemia. However, it is not possible to identify a pronounced positive effect of using the CSII system in patients with type 2 diabetes [48].

An original solution for optimizing the administration and release of an insulin preparation was found by using injection pens with insulin syringes in practice. Insulin pens compare favorably with vials and syringes due to their compactness and compatibility (Fig. 3) [62].

In the design of insulin syringe pens, the insulin dose container and the syringe are combined into a single modular unit. In addition, insulin syringe pens eliminate certain inconveniences of methods based on the use of vials and syringes and allow you to increase the accuracy of dosed administration of the drug and, finally, are less painful. Insulin syringe pens, when used, can reduce discomfort during the injection procedure, simplify cartridge replacement, and increase the accuracy of setting the insulin dose using a scale. The reusable use of insulin injection pens results in extended system life as well as flexibility in use over a period of three or five days [54, 55].

With all the advances in the development of insulin therapy, psychological barriers remain insurmountable for patients to decisively start the procedures for administering insulin preparations using modern administration systems against the background of the increased fear of possible hypoglycemia, subsequent series of injections, a possible increase of the body weight, combined with an unwillingness to follow a rigid schedule. Reluctance to start using innovative insulin therapies, which may be associated with concerns about their complexity or lack of validation, needs to be overcome. While effective glycemic balance is attempted in each

case, the invasive nature of the injection procedure using a syringe, pen, or insulin pump and adherence to the treatment regimen remain a significant barrier for patients [79].

Promising insulin analogs in development include a long-acting basal insulin analog called insulin degludec, as well as an ultra-rapid-acting insulin, human insulin Linjeta™, officially called VIAject. Insulin degludec is a new, very long-acting basal insulin and is chemically almost identical to the structure of human insulin except for the last amino acid. This amino acid was removed from the B-chain, but a glutamyl unit from LysB29 was added to the hexadecanedioic fatty acid (Fig. 4) [28].

As a result of subcutaneous injection, insulin forms soluble multihexamers, precisely because of this, an ultra-long action occurs with a half-life of more than 24 hours. Clinical studies in patients with type 1 diabetes confirm that insulin hegludec is safe, as the incidence of hypoglycemia is quite low with its use, and glycemic control is quite effective, compared to the long-acting insulin analogue glargine [15, 49 , 81, 86]. Comparative studies and further analysis of the efficacy and safety of different insulin analogues such as degludec and glargine administered once daily with mealtime insulin aspart in basal bolus therapy for type 1 diabetes are important for effective and reliable insulin therapy of the future [40] and type 2 diabetes [34]. This comparative analysis showed that, namely, the analogue degludec provides effective glycemic control against the background of a reduced risk of nocturnal hypoglycaemia compared to the analogue glargine. Then, comparative studies were conducted using the insulin analogue degludec with aspart, as well as the analogue detemir, also with aspart. The use of declodec with aspart demonstrates not only improved overall glycemic control, while reducing the risk of nocturnal hypoglycemia, but also the possibility of reducing the number of injections [42]. However, insulin degludec has not yet been approved by the Food and Drug Administration [79].

Another multicomponent analog VIAject™ (VIAject) is a recombinant human insulin that has an ultra-rapid onset of action. Pharmacodynamic and pharmacokinetic studies confirm that the onset of action of VIAject is faster than that of soluble human insulin and insulin lispro [77]. The use of VIAject was found to be characterized by a lower intra-subject variability of insulin in the bloodstream compared to conventional human insulin [46]. Also, the insulin analog VIAject exhibits a rapid onset of absorption and action compared to the insulin analog lispro [36, 38].

A significant breakthrough in insulin therapy technologies was achieved by the introduction of continuous glucose sensors in artificial systems [64]. Thus, a working model of an artificial pancreas appeared, which made it possible to significantly improve treatment. Unfortunately,

even the use of continuous glucose monitors and insulin pumps in the treatment technique of patients with type 1 diabetes cannot fully achieve the desired glycemic parameters and cannot avoid unacceptable hypoglycemia. The artificial pancreas delivers insulin in a closed loop into the bloodstream and continues to be tested in patients with type 1 diabetes insulin pumps. This ensures automatic transmission of data on changes in glucose concentration and insulin administration without the need for medical intervention.

The technological introduction of a feedback mechanism in the system makes it similar to a natural physiological mechanism and ensures the successful achievement of good glycemic control. The control algorithm implemented in the artificial pancreas model coordinates the administration of the insulin preparation in strict accordance with the fluctuations of the blood glucose level and thus prevents the increase in the risk of hypoglycemia [79]. Also, a mechanism was introduced into the artificial system that ensures the dependence of the treatment procedure on the fluctuations of the interstitial glucose level and a regulator for the time of insulin administration in a closed-loop system at intervals from 1 to 15 minutes. The development of an artificial pancreas demonstrates the trends in the development of insulin therapy in the future, which will be characterized by the desire to imitate the natural physiological mechanisms of homeostasis regulation. In particular, a feedback-based regulatory mechanism, similar to that of beta cells, that acts in real time and establishes a close relationship between glucose level fluctuations and the mechanism of insulin delivery. In this way, the goal of innovating personalized insulin therapy can be achieved. Algorithms that are used in such systems include proportional-integral-derivative control, model-predictive can become the most appropriate of the various available algorithms. Yes, the results of testing such closed systems are promising and demonstrate the urgent need to provide continuous intermittent delivery of the insulin preparation, driven by real-time data streams from glucose sensors. This has been proven by small stationary feasibility studies based on the use of different algorithmic and hormonal approaches [23]. However, there are limitations of modern glucose sensors, which are characterized by the presence of lag periods. Applied glucose sensors detect and measure changes in glucose levels in the interstitial fluid, and not in the bloodstream, so errors occur due to temporary loss of sensitivity [23]. Attempts to improve the onset and duration of action of an insulin formulation led to the idea of adding recombinant human hyaluronidase (rHuPH20), which is intended to significantly accelerate insulin absorption (Fig. 5).

In addition, the use of monomeric insulins that are not able to form hexamers is being tried [18]. This is how the ultra-fast insulin, called

VIAject, was obtained, characterized by an increased rate of insulin absorption.

In an attempt to reduce or eliminate the injection procedures themselves, the invention of non-injectable insulin delivery by transmucosal insulin administration was invented. In the technique of such insulin therapy, the insulin preparation is delivered through an oral delivery system using an aerosol spray in the oral cavity, different from inhalers. Absorption of insulin occurs through the inner surface of the cheeks and the back of the mouth, but not through the lungs. Oral delivery of insulin is facilitated by the use of nanoparticles that are deposited to impart three-dimensional structural comfort and coherence. In in vivo studies in diabetic laboratory animals, the use of an oral insulin delivery system was found to effectively maintain a stable blood glucose profile with a subsequent hypoglycemic response after 7 hours [85]. Oral insulin spray, tested on laboratory animals (rats, rabbits), demonstrates a sufficiently high efficiency of the insulin delivery mechanism, which is the closest prospect for clinical trials and future clinical use [87]. Pigs have been shown to be the only animal model in which transoral permeability is comparable to humans. However, there is a fairly effective barrier to the penetration of drugs, represented by a continuous and variable flow of saliva and a strong multilayered structure of the epithelium of the inner surface of the cheeks [79].

The Biotechnology Corporation (Generex Biotechnology Corporation, Toronto, Canada) is developing an oral formulation of insulin released into the body's internal environment, based on advanced technology, namely, the RapidMist transbuccal drug delivery system [37]. The corporation has created a promising product Generex Oral-lynT, which is a liquid form of regular human insulin designed to be delivered with a propellant spray for prandial insulin therapy for diabetes. Clinical studies have already been conducted, a comparative analysis in healthy volunteers and in patients with type 1 and type 2 diabetes. Developers and researchers have shown that the absorption of oral spray insulin is directly dependent on the amount of the drug administered and is characterized by a rapid onset and its short duration of action compared to regular subcutaneous insulin. Last but not least, in all the insulin spray tests performed, the subjects tolerated the insulin therapy procedure well. However, there are side effects of this procedure, manifested as mild, self-limiting, short-lived (1-2 min) episodes of mild dizziness when the drug is administered, both in some healthy individuals and in patients with diabetes mellitus type 1. There are no significant changes in vital signs and laboratory biomarkers, as well as the results of a physical examination [70].

In general, the oral form of insulin has always remained an elusive goal. However, oral insulin has its advantages both in removing the

psychological barrier in patients and in better mimicking the natural physiological mechanism of insulin action through the portal vein and targeting the liver tissue [7]. It should be borne in mind that insulin is a protein, therefore, during its oral administration certain difficulties arise, which include the degradation of the protein structure due to the low pH of the stomach and the action of various digestive enzymes in the stomach and small intestine. Furthermore, there is a major barrier to absorption formed by the intestinal epithelium. Yes, such complications of oral insulin administration result in reduced bioavailability, accompanied by significant inter- and intra-subject variability. Obviously, oral insulin must overcome the very low absorption through the intestinal epithelium as well as the action of proteolytic enzymes. Permeation enhancers are specifically designed to address this problem [8], as well as nanoparticle encapsulation [75] and mucosal adhesive patches [9]. A technique based on the use of a microneedle lumen injector (LUMI) is also promising [1]. This orally administered device bypasses the mucosal barrier by physically inserting insulin-filled microneedles into the small intestine. To solve the problem of bioavailability of orally administered drugs, technologies based on the use of nanoparticles are being improved. Nanoparticles that serve as potential carriers of various therapeutic agents in their controlled delivery usually consist of natural biodegradable polymers [57]. So, nanotechnologies have started to work in insulin therapy, which ensures the delivery of hydrophilic drugs such as insulin. However, the creation of such nanotechnologies remains a difficult task, which is solved, for example, by using prodrugs: conjugation of an insulin polymer, micelles, liposomes, solid lipid nanoparticles and nanoparticles with biodegradable polymers. For example, chitosan, which is a cationic polysaccharide, is one such biodegradable polymer. Chitosan is widely used to prepare nanoparticles for controlled oral delivery of several therapeutic agents [26, 59, 61, 68, 83]. However, the main attention of developers and researchers has shifted from chitosan to polymeric derivatives of chitosan, which ensure retention of drugs and improve their penetration by improving mucoadhesion and slowing the release of therapeutic agents [21, 50]. A water-soluble long-acting insulin derivative, [(2-sulfo)-9-fluorenylmethoxycarbonyl]3-insulin [80], vitamin B12-dextran nanoparticles, lipid nanoparticles [20] and PEGylated calcium phosphate nanoparticles as oral insulin carriers. to be tested [71]. Nanoparticle coating of pH-sensitive polymers that dissolve in the slightly alkaline pH environment of the intestine provides protection of insulin from the intragastric environment. PEGylated calcium phosphate nanoparticles have been shown to be an excellent insulin carrier system providing sustained release of insulin at neutral (intestinal) pH for more than 8 hours [71].

Oral insulin IN-105, which is an insulin analog, is also being tested. The second-generation oral insulin IN-105 has improved stability under various environmental conditions. Insulin IN-105 is a recombinant human insulin molecule that is conjugated to polyethylene glycol at the B29 position through an acetyl chain. Furthermore, the IN-105 analog was found to have improved half-life and gastrointestinal absorption in the face of reduced immunogenicity and reduced mitogenic potential compared to insulin. At the same time, IN-105 retains sufficiently high insulin-like pharmacological activity and also provides a satisfactory safety and clearance profile compared to insulin [79].

Another route of administration of insulin analogues is also tempting: inhalation. Pulmonary delivery could be a particularly attractive and ideal route for insulin to enter the body's internal environment. The total surface area of the alveoli is large, and the alveolar-capillary network provides great opportunities for drug absorption. For example, insulin inhalers can be as effective as inhalers used for asthma. For insulin inhalers, products have been developed that fall into two main groups: formulations based on dry powders and solutions, whose administration procedure is carried out through various patented inhaler systems [79].

For example, Exubera® contains rapid-acting insulin in powder form. Exubera® is extensively tested and studied in both type 1 and type 2 diabetic subjects [11, 33]. Afrezza is a recombinant human insulin based on the technosphere concept. Afrezza is administered using a new generation MannKind inhaler called the Dreamboat [79].

Another drug delivery system based on the use of microparticles (2-3 microns) is called technosphere. In the technosphere, microparticles form microspheres, which are then lyophilized into a dry powder for inhalation [78]. The form of administration of inhaled insulin, Technosphere, provides a rapid onset of action for human insulin (approximately 15 minutes). The Technosphere system is also being tested for patients with type 1 and type 2 diabetes. Technosphere insulin has already been shown to be well tolerated by patients in clinical trials. The incidence of hypoglycemia and weight gain with Technosphere does not exceed that with other insulin therapies. However, there is a side effect in the form of coughing. The use of the inhaled insulin Exubera, which is already on the market, is sometimes associated with the development of lung cancer, but the evidence base is insufficient. The Food and Drug Administration requires long-term studies of inhaled insulins (Technosphere, Exubera) to discover possible causal relationships between the procedures of the inhaled system and the potential for carcinogenesis in lung tissue [79].

The improvement of the procedure for releasing insulin in the internal environment of the body also leads to the development of transdermal procedures. The transdermal insulin delivery system is an

attractive needle-free alternative. The needle-free drug administration technique avoids the complications inherent in invasive parenteral, pulmonary, and nasal administration methods. Of course, the transdermal penetration of drugs is limited to small lipophilic molecules because the stratum corneum of the skin is the main barrier [79].

The transdermal delivery technique is improved by combining it with iontophoresis, ultrasound/sonophoresis, microneedling, electroporation, laser ablation, and chemical enhancers. Innovations are being developed to allow the drug to better cross the stratum corneum barrier and increase skin permeability. Tests of the transdermal drug administration system confirm their convenience, good patient adherence, the possibility of prolonged therapy, prevention of drug metabolism during the first passage through the liver and degradation in the gastrointestinal tract. The use of microneedles opens perspectives for improving the transdermal administration of drugs, which can additionally be combined with other methods: electroporation and iontophoresis; using various drug carriers: lipid vesicles, micro and nanoparticles [66]. The insulin administration procedure using microneedles is also promising because it is virtually painless and non-traumatic [31]. The technology based on the use of microneedles is also quite economical, with a minimally invasive effect. Breach of the stratum corneum barrier is produced by creating micron-sized channels in the skin. During the creation of such microchannels, the interstitial fluid that fills them ensures the presence of hydrophilic pathways for the delivery of the insulin preparation [22]. Moreover, the microneedle system ensures drug delivery to the epidermis without affecting nerve endings [10].

The additional use of chemical enhancers is based on a change in the lipid structure of the stratum corneum and a subsequent decrease in its barrier properties and an increase in the degree of permeability of the skin to preparations. A transdermal delivery system combined with iontophoresis, i.e. using a weak electric current, is also quite promising [12]. The application of ultrasound during sonophoresis (phonophoresis) also makes it possible to increase the degree of permeability of the skin to various low and high molecular compounds, including insulin. However, the therapeutic value of such physical intervention in improving the administration of an insulin preparation is still being evaluated [73]. Another alternative way of increasing skin permeability is based on microdermabrasion by damaging or removing the outer stratum corneum [6]. Microdermabrasion significantly increases the permeability of the skin to release insulin [5].

In insulin analogs currently being developed, attempts are made to vary the rate and duration of pharmacological action, creating ultra-fast and ultra-long analogs. The development of basal insulin aims to reduce subsequent hypoglycemia and increase flexibility in timing of dosing by creating a longer and flatter action profile. Rapid-acting insulin (RAI) is

created, which will ensure a faster onset and completion of the hypoglycemic action [57].

The Food and Drug Administration (FDA) has approved the use of the insulin analog glargine U-300 (Sanofi). Glargine U-300 (Sanofi) was the first super-long-acting basal insulin to be approved. The advantage that this concentrated form of insulin glargine could offer over insulin glargine ED-100 is to provide a long-term effect and a constant, evenly distributed hypoglycemic effect. Injecting insulin only once a week can significantly reduce the load of injectable basal insulin. Novo Nordisk developed the insulin analog 287 [57]. The pharmacokinetics and pharmacodynamics of insulin 287 and once-weekly basal insulin have already been studied in adult patients with type 2 (NCT0214886) and type 1 (NCT03766854) diabetes mellitus. Insulin 287 is also being tested in combination with semaglutide (NCT03789578). The oral basal insulin, insulin 338 (Novo Nordisk), has a fairly high degree of glucose control similar to injectable insulin glargine when used in mature patients with type 2 diabetes [29]. In cases where the required dose of the drug must be too high to ensure glucose control, the analogue is discarded. For example, Novo Nordisk stopped developing insulin 338. Another oral insulin analog, ORMD-0801 (Oramed Ltd.), has been developed and is being tested in adult patients with type 2 diabetes [30]. Tests of subcutaneous forms of insulin indicate the development of peripheral hyperinsulinemia. Another complication that was identified in a trial with basal insulin peglispro (Lilly), a pegylated molecule designed to target liver cells, was elevated triglycerides and transaminases [35]. Therefore, development of insulin peglispro was discontinued.

There is already progress in the development of ultra-rapid insulin LY900014 (URLi) (Eli Lilly), which is being tested in patients with diabetes type 1 and type 2. The results of the studies were presented at the scientific sessions of the American. Diabetes Association in 2019 [16, 17, 39, 52, 58, 60]. URLi studies demonstrate a lower incidence of hypoglycemia > 4 hours postprandial and higher 1- and 2-hour postprandial glucose levels in the meal test compared with the ultrafast analog lispro. A double-blind, 26-week study of ultrafast lispro in a cohort of mature patients (n = 1222) with type 2 diabetes demonstrated its relatively high efficacy and safety compared with lispro. BioChaperone Lispro insulin (BCLIS; Adocia) contains a new excipient with a modified oligosaccharide molecule, BioChaperone BC222, to ensure faster absorption, as well as citrate to accelerate absorption [2, 4]. The insulin analog BioChaperone Pramlintide, developed by Adocia, has already appeared [65]. Xeris is developing an analogue with increased conformational stability [82]. So, the technologies of the near future used for insulin therapy will ensure fast and ultrafast action of new insulin analogs [3]. New analogs are being sought in the animal kingdom in the wild. So, it was found that in the body of the cone snail, which preys on the fish (*Conus*

geographus), a poisonous form of insulin is produced. The cone snail releases this monomeric form of insulin into the water to cause a hypoglycemic reaction in its prey. Seven other forms of insulin with unique amino acid sequences have been found in related snails. The idea was to test the effect of such forms of insulin, despite their structural differences in the insulin molecule, they are able to bind to the human insulin receptor, although with a lower affinity than human insulin [3]. In mouse and fish models of diabetes, these monomeric insulins have been shown to act at lower blood glucose levels in animals. It appears that these monomeric insulins have the potential to shorten the absorption delay due to hexamer-to-monomer degradation that occurs with current subcutaneous insulin analogs [57].

The prospect for the future of insulin therapy methods is also seen in the improvement of liver-directed insulin analogs. This is how insulin lispro (Diasome Pharmaceuticals, Inc.) was developed. This analog of insulin lispro is used for subcutaneous injection of a molecular compound, biotin-phosphatidylethanolamine in a phospholipid matrix, which passively binds ~100 insulin molecules, whose action targets hepatocytes [53]. Such a system for subcutaneous administration of an insulin preparation is based on the concept of finely controlled release of insulin through fluctuations in the glucose level [57].

One approach to ensuring glucose sensitivity is to modify the insulin molecule itself. Thus, the analog created by MK-2640 is an insulin molecule that is glycosylated to allow binding and excretion by mannose receptor C type 1 (MRC1), while maintaining insulin receptor action [56]. Note that glucose has competitive binding to MRC1, so that at high glucose concentrations, less insulin analog is excreted via MRC1. A larger fraction remains available for insulin receptor signaling. Whereas at low glucose concentrations, most of the insulin analog is excreted from the body, leading to a decrease in insulin receptor binding and weakening of signaling [51].

The delivery technology may use insulin encapsulation with controlled delivery of biomimetic systems. Insulin delivery matrices under development present different variations: hydrogels, vesicles, micro- or nanoparticles capable of encapsulating and then releasing insulin by swelling, contracting or changing porosity. These systems have a biomimetic mechanism of glucose sensitivity based on the properties of glucose oxidase; glucose-binding proteins (lectins, concanavalin A) or phenylboronic acids (PBA) and their derivatives [84, 88]. Continuous glucose monitors for proportional amperometric signals use the same molecular reactions to determine glucose levels.

However, the glucose oxidase approach has disadvantages due to the presence of a potential immune response to the xenogeneic enzyme, as well

as local toxicity due to the hydrogen peroxide byproduct and the natural degradation of the enzyme over time [88].

Developers of future diabetes therapies are constantly looking for ways to solve certain problems before moving to clinical implementation. The main ones are insufficient insulin release profiles, delayed response, insulin leakage, poor biocompatibility and insufficient accumulation of carrier materials [88]. Despite all the achievements in the creation of new insulin analogues and in the innovation of drug delivery systems, changes in the rate and timing of pharmacological action, there are still many problems in future insulin therapy. These problems include: postprandial hyperglycemia due to delayed initiation of subcutaneous insulin administration [24], increased risk of hypoglycemia [25], weight gain [47], risk of injury from injection therapy [69], and cost of procedures [41].

In the near future, the world will be presented with advanced technologies for the treatment of diabetes, but this is not enough to defeat it!